

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

558

Année 1936

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR LE

Docteur Maurice DUGAY

Licencié ès-sciences

Pharmacien de 1^{re} Classe

Ancien Interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Ancien Préparateur de Chimie à l'École de Médecine de Clermont-Ferrand

Né à Ambert (Puy-de-Dôme), le 20 Mars 1909

LE SULFATE DOUBLE d'ORTHOXYQUINOLEINE et de POTASSIUM

- a) Contribution expérimentale à son étude chimique, bactériologique et physiologique.
- b) Ses applications à la clinique et à l'hygiène.

Président : M. TANON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE GUÉNIVET & CORADIN
30, Rue Bourg-Tibourg, 30

1936



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR LE

Docteur Maurice DUGAY

Licencié ès-sciences

Pharmacien de 1^{re} Classe

Ancien Interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

Ancien Préparateur de Chimie à l'École de Médecine de Clermont-Ferrand

Né à Ambert (Puy-de-Dôme), le 20 Mars 1909

LE SULFATE DOUBLE d'ORTHOXYQUINOLEINE et de POTASSIUM

- a) Contribution expérimentale à son étude chimique,
bactériologique et physiologique.
- b) Ses applications à la clinique et à l'hygiène.

Président : M. TANON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE GUÉNIVET & CORADIN
30, Rue Bourg-Tibourg, 30

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	PIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchement	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri)...	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne .	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES....	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy)....	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LÉRY-RODOT SEZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
GUENIOT			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL			
METZGER			

V. -- CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de reconnaissance et de profonde affection.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE VENERE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. LASSABLIERE

Directeur à l'Ecole pratique des Hautes Etudes

Il nous a, depuis 3 ans, témoigné d'une inlassable et paternelle affection. Il a été le guide sûr de nos travaux et nous lui devons l'idée de ces recherches. Puisse-t-il trouver ici une modeste mais sincère expression de notre gratitude et de notre dévouement.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Directeur de l'Institut d'Hygiène
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.

Sentiments de profonde gratitude pour le solide enseignement recueilli dans son laboratoire et pour les précieux conseils puisés dans son enseignement à l'Institut d'Hygiène.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT D'HYGIENE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOANNON

MONSIEUR LE DOCTEUR PH. NAVARRE

Sous-Directeur de l'Institut d'Hygiène
Professeur à l'Ecole de Médecine de Caen

MM. LES DOCTEURS CAMBESSEDES, CLERC, NEVEU

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

M. LE PROFESSEUR CLAUDE.
M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE.
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN.
M. LE PROFESSEUR LEMAITRE.
M. LE PROFESSEUR LEMIERRE.
M. LE PROFESSEUR MARION.
M. LE PROFESSEUR TERRIEN.
M. LE DOCTEUR DEVRAIGNE.
M. LE DOCTEUR MILIAN.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

*et de l'Ecole de Plein Exercice de Médecine et de Pharmacie
de Clermont-Ferrand et plus spécialement à*

M. LE PROFESSEUR J. CASTAIGNE, Directeur

MM. LES DOCTEURS DURIF, FEBVRE, LUTON, MERLE
MME BLANQUET, MM. GAUTHIER ET MILLIET

A MES MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND

et plus spécialement à

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERT

Directeur de l'Institut de Chimie

*Nous lui devons notre formation
scientifique et dans ses leçons si
vivantes, la chimie a dépouillé
pour nous son aridité.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. TISON

Médecin de l'Hôpital Bellan

En témoignage de notre affectueux dévouement et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LOUIS GINDRAUX

Docteur ès sciences
Ingénieur-Chimiste

Il nous a guidé de ses précieux conseils et nous avons largement eu recours à son inépuisable obligeance.

INTRODUCTION

L'attention des cliniciens a été attirée, depuis longtemps, sur les propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques de la Quinoléine et de ses dérivés. En raison de l'existence d'un noyau quinoléinique dans la molécule de la quinine on s'est efforcé de créer à partir de la Quinoléine des produits à action antipyrétique et antimalaria. Les résultats obtenus dans cette voie n'ont pas couronné entièrement les efforts des chercheurs ; mais, toutefois, ces efforts par un juste retour amenèrent la découverte de produits à propriétés thérapeutiques éminemment intéressantes. Parmi eux se placent, en tout premier lieu, l'Oxyquinoléine et ses sels.

Nous avons voulu, au cours de ce travail, montrer l'intérêt de cette nouvelle série de corps encore peu utilisés en France.

C'est pourquoi nous n'avons pas craint d'aborder leur étude chimique, un peu longuement peut-être, mais, la connaissance de la filiation chimique et des propriétés propres de ces corps, ainsi que leur moyen d'obtention, de purification et de caractérisation nous a paru un préambule indispensable à une étude pharmacodynamique, physiologique et surtout à leurs applications à la clinique et à l'hygiène.

Nous nous sommes donc efforcés, tout d'abord au cours de recherches effectuées au Laboratoire de physiologie appliquée à l'hy-

giène à l'Ecole des Hautes Etudes où nous travaillons assidument depuis 3 ans sous la paternelle direction de notre maître, le Docteur Lassablière, en contact étroit avec nos Maîtres si bienveillants de l'Institut et du Laboratoire d'hygiène de la Faculté de Médecine de Paris, que dirige M. le Professeur Tanon, d'apporter une contribution personnelle à l'étude biochimique du sulfate double d'orthoxy-quinoléine et de potasse.

Dans un premier chapitre, nous avons été amené à étudier expérimentalement l'action de ce corps sur les micro-organismes et notamment les bactéries pathogènes, puis sa toxicité chez les différents mammifères et chez l'homme en particulier.

Puis nous avons abordé le problème physiologique, en étudiant l'action sur la respiration, puis l'action sur l'appareil circulatoire (cœur et vaisseaux) puis enfin l'action sur l'appareil rénal.

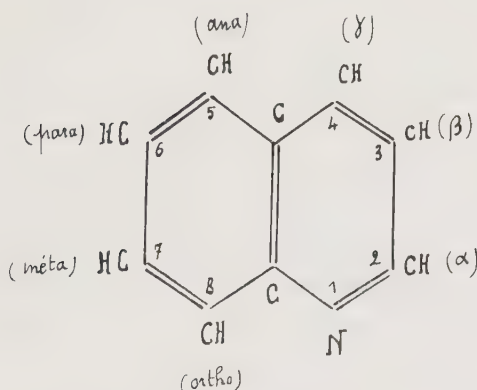
Nous avons aussi rappelé son influence sur la respiration des êtres inférieurs ainsi que l'action sur le terrain, la stimulation des réactions de défense et du métabolisme azoté.

Ce n'est qu'après cette étude expérimentale que nous avons abordé les applications si nombreuses et si intéressantes à la clinique d'une part, à l'hygiène et à la médecine préventive d'autre part.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CHIMIQUE SOMMAIRE du GROUPE de la QUINOLÉINE

I. - QUINOLÉINE : $C^9 H^7 N$



La Quinoléine est une benzo-pyridine ou cyclohexatrienpyridine. Elle a été obtenue pour la première fois par fusion de Quinine avec de la potasse caustique. (Etymologiquement, son nom est dérivé de *Oleum Chinae*.)

Par la suite on a trouvé de la Quinoléine dans les goudrons de houille d'où elle est extraite, en Allemagne notamment.

Elle est préparée synthétiquement par la méthode de Skraup.

La Quinoléine des goudrons de houille contient beaucoup d'homologues ou isomères : pyridine, isoquinoléine, méthylquinoléine, carbostyrl.

présence d'eau, la solution devient jaune, ce qui laisse supposer un changement de constitution suivant la formule quinoïdique II.

Sa purification est délicate et donne rarement des produits absolument purs.

La Quinoléine synthétique ne contient pas d'homologues. Elle est préparée par action d'acide sulfurique et de glycérine sur de l'aniline en présence d'un oxydant, tel que le nitrobenzène ou l'acide arsénieux. La Quinoléine brute obtenue est purifiée par de l'acide chromique puis par distillation.

Fraîchement distillée, elle se présente sous forme d'un liquide incolore à indice de réfraction élevé, à odeur caractéristique et à réaction alcaline au tournesol.

Point d'ébullition : 238-239° C.

Poids spécifique : 1,095 à 20° C.

La base libre est très soluble dans les solvants organiques, peu soluble dans l'eau avec formation d'un hydrate $C^9H^7N + 1\frac{1}{2}H^2O$. Avec les acides chlorhydrique et sulfurique elle donne des sels très solubles et hygroscopiques.

Le tartrate de Quinoléine (${}^3C^9H^7N$, ${}^4C^4H^6O^6$) tout en étant soluble n'est pas hygroscopique.

PROPRIETES ET EMPLOIS.

La Quinoléine (ou ses sels) exerce une action antiseptique et anti-cryptogamique moyenne. Elle est douée d'une toxicité assez élevée et exerce une action dépressive sur le système nerveux central et sur le cœur. Elle produit de la vasodilatation et possède un certain pouvoir antipyrétique.

Le tartrate de Quinoléine est employé en thérapeutique comme antiseptique local et comme spécifique de la coqueluche : Posologie 50 Cts 3 à 4 fois par jour par voie buccale.

Notons en passant deux débouchés industriels de la Quinoléine.

En agriculture, comme insecticide, vu sa tension de vapeurs et son action sur le système respiratoire des insectes.

Combinée aux agents de mouillage usuels il y a accroissement notable de cette qualité et de plus les dérivés obtenus ont un pouvoir émulsionnant remarquable.

HOMOLOGUES DE LA QUINOLEINE.

Les monométhyl = (par exemple Quinaldine) ou Ethylquinoléine, exercent une action toxique plus faible sur le système nerveux central et plus forte sur le cœur que la Quinoléine. La position des substituants alkylés sur le noyau ne modifie presque pas la toxicité des 2 - 4 - 6 - 8 Méthylquinoléine.

L'introduction d'un second groupe alkylé diminue encore l'activité pharmacodynamique : constatation analogue dans la série du benzène (phénol, crésol) ou des xanthines (xanthine, caféine).

L'introduction d'un groupe phényl dans le noyau (atophan = acide Phénylquinoléine carbonique) augmente considérablement le pouvoir toxique des corps.

A titre indicatif, le tableau suivant démontre la progression de la toxicité de la Quinoléine et de ses homologues simples sur les paramecies, dans des conditions de concentration et de durée d'action bien déterminées.

SUBSTANCE	CONC.	DURÉE	CONC.	DURÉE	CONC.	DURÉE
Quinoléine	1 : 1000 1 : 200	1/2 h. 3-4 min.	— —	— —	— —	— —
2-Méthylquinoléine (Quinaldine)	1 : 1000 1 : 100	1/2-2 h. 3-4 min.	— —	— —	— —	— —
2-Méthyl-4-Phényl- quinoléine	1 : 1000	Imméd.	1 : 10.000	3-4 min.	1 : 25.000	30 min.
4-Méthylquinoléine (Lepidine)	1 : 1000	25 min.	—	—	—	—
2-Phénylquinoléine	1 : 1000	1-2 min.	1 : 10.000	10 min.	—	—
3-Phénylquinoléine	1 : 1000	1/2 min.	1 : 10.000	3 min.	1 : 25.000	15-30 min.
4-Phénylquinoléine	1 : 1000	8 min.	1 : 10.000	3-4 min.	1 : 25.000	4-6 h.
Quinine	1 : 1000	3-4 min.	1 : 10.000	2 h.	1 : 25.000	Oo

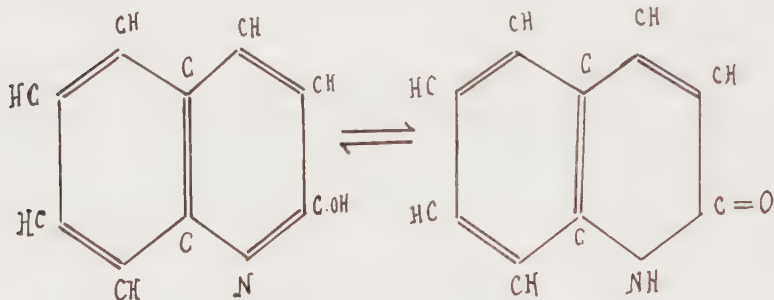
II. - DÉRIVÉS HYDROXYLES de la QUINOLEINE

L'introduction d'un groupe hydroxyle dans le noyau de la Quinoléine donne lieu à la formation de corps ayant les caractères de bases et de phénols.

Il y a trois possibilités de substitution phénolique dans le noyau pyridique. Les trois Oxyquinoléines possibles sont connues : l' α , β et γ ou 1, 2 et 3 oxyquinoléine.

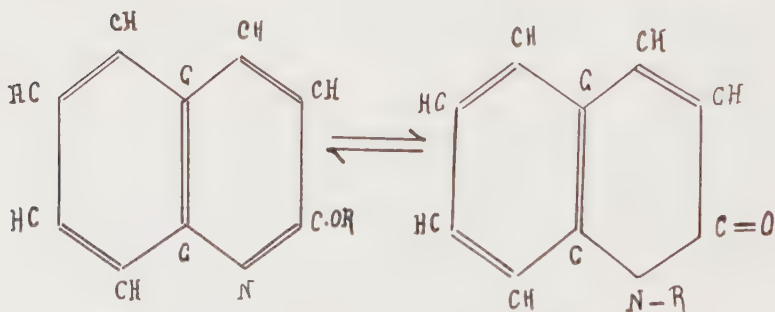
L' α et γ Oxyquinoléine, de même que les oxypyridines réagissent sous forme de phénols (réaction véritable du groupe hydroxyle) et sous forme de cétones (réaction de Quinolone sous forme de groupe cétonique). Il est actuellement impossible d'attribuer à un de ces corps soit l'une ou l'autre forme. Notons en passant que leurs éthers sont connus sous les 2 modifications possibles.

Nous avons donc les constitutions suivantes :



α Oxyquinoléine

α Quinolone

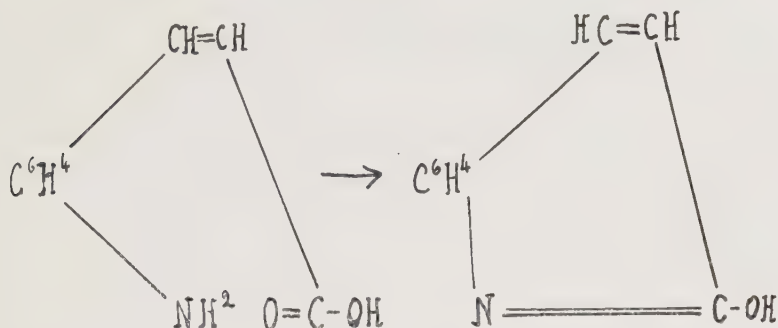


α Alkoxyquinoléine

N. alkylquinolone

Oxyquinoléine ou carbostytil P.F. 198° C. : aiguilles blanches.

Préparé synthétiquement par réduction de l'acide cinnamique-o-nitré le carbostytil peut-être considéré comme anhydride interne de l'acide o-amino-cinnamique.



L'injection sous-cutanée de 25 à 30 ctgs au lapin provoque une grande hypotonie musculaire — la respiration est d'abord accélérée, puis devient lente et difficile. Les réflexes persistent. Le produit n'agit donc pas sur le système nerveux médullaire — l'autopsie a révélé une hémorragie de la muqueuse de l'estomac.

L'action de l' α -Oxyquinoléine est légèrement vasodilatatrice à faible dose. A dose élevée chez la grenouille il y a curarisation.

Le carbostytil est caustique sur la cornée du lapin.

L'introduction d'un groupe hydroxyle en position α dans le noyau de la Quinoléine contrebalance son action de dépression sur le système nerveux central.

α ou 4 hydroxyquinoléine ou cynurine p.F. 52° C. est obtenu par oxydation de la cinchonine ou par fusion de l'acide cynurique.

L'injection sous-cutanée de 50 ctgs de chlorhydrate au lapin provoque une débilité générale suivie d'un lent rétablissement. La Cynurine est un peu moins toxique que l' α -Oxyquinoléine correspondante. Elle est également éliminée combinée à de l'acide glycuronique.

β ou 3 hydroxyquinoléine ou termine. — La Termine a été employée en Amérique sous forme de tartrate comme antiseptique énergique dans l'urétrite gonococcique du type antérieur uniquement (Davin et Schlauch, 1932).

La base libre se présente sous forme d'aiguilles prismatiques (alcool) incolores, se colorant progressivement en rouge à la lumière directe, longues et brillantes, présentant à froid une odeur de safran et à chaud celle du phénol. Très peu soluble dans l'eau froide (0 gr. 070 p. 100) et dans l'éther, l'o-Oxyquinoléine est facilement soluble dans l'eau bouillante, l'alcool, l'acétone et le benzène. Sa solution dans l'alcool absolu est incolore, mais l'addition d'une trace d'eau la colore en jaune. Elle fond vers 75-76°. Elle est facilement sublimable à la température ordinaire ; à l'état solide ou en solution aqueuse, elle est entraînable par la vapeur d'eau.

La réaction de l'O-oxyquinoléine (comme d'ailleurs également les autres oxyquinoléines) est amphotère ; c'est-à-dire qu'elle réagit soit comme une base faible, soit comme un acide faible. Son point isoélectrique s'établit à un Ph de 7,2 ; à ce Ph sa solubilité à l'eau est la plus faible. Sa solution saturée dans l'eau à 18° C. a un Ph de 6,5.

En raison de son azote tertiaire l'O-oxyquinoléine donne avec des acides des sels minéraux et organiques. La plupart de ces sels (sulfate d'O-oxyquinoléine, chlorhydrate, etc.) sont très solubles dans l'eau et colorés en jaune, mais ils ne sont pratiquement pas colorants.

En raison de son groupe phénolique, l'Oxyquinoléine donne avec des alcalins des sels solubles à l'eau : avec des sels de métaux lourds des complexes insolubles et colorés.

Ces sels métalliques complexes à l'exception de ceux de Al. Ga. Ind. Pb. Th. cristallisent avec de l'eau qui ne peut être éliminée qu'à 140° C. (Eau de cristallisation).

L'Oxyquinoléine est employée pour la séparation et le dosage des métaux grâce à sa faculté de donner des précipités insolubles à des Ph. bien déterminés.

L'O-oxyquinoléine peut être préparée industriellement par différentes synthèses qui donnent des produits plus ou moins purs, plus ou moins exempts d'isomères ou homologues.

La séparation des isomères cu homologues est pratiquement impossible à réaliser.

A notre avis, seule une synthèse ne donnant qu'un seul produit bien défini et exempt d'isomères pourra produire des corps pharmaceutiques à activité constante.

L'oxyquinoléine peut être préparée à partir de Quinoléine extraite des goudrons de houille ou de Quinoléine synthétique, exempte d'isomères ; elle peut être préparée également synthétiquement à partir d'aminophénol ou d'halogène-aniline, matières premières qu'il est possible d'obtenir à un grand état de pureté, ce qui permet l'obtention de produits absolument purs. Les différents modes d'obtention se décomposent schématiquement de la manière suivante :

I. — On part de Quinoléine extraite des goudrons de houille, on la sépare plus ou moins bien de ses homologues : Isoquinoléine, Quinaldine, Pyridine, etc., et on sulfone le produit, obtenu par de l'Oléum à haute température (170° C.). On sépare par cristallisation fractionnée les différents acides isomères formés, et on obtient l'acide 8 quinoléine sulfonique à un état de pureté plus ou moins satisfaisant.

Cet acide est fusionné à 290° C., avec de la soude caustique. Le groupe sulfonique est remplacé par un groupe hydroxyle et donne de l'o-oxyquinoléine brute.

II. — On part de quinoléine synthétique, ce qui exclut la présence d'homologues.

La quinoléine synthétique est sulfonée, l'acide 8 sulfonique est séparé de ses isomères (ceci plus ou moins bien, suivant le procédé employé), l'acide 8 quinoléine sulfonique est fusionné à la soude et la 8 oxyquinoléine est séparée des produits d'oxydation, qui se forment toujours dans les fusions alcalines à haute température.

III. — Pour éviter la présence d'isomères et de produits d'oxydation qui se forment toujours en partant de quinoléine comme matière première, le produit que nous avons expérimenté au cours

de ce travail a été préparé synthétiquement à partir d'O-aminophénol titrant 100 %.

On fait alors réagir l'o-aminophénol avec de la glycérine et de l'acide sulfurique en présence de o-nitrophénol comme oxydant. Cette synthèse, connue depuis longtemps, n'a jamais pu être exécutée autrement qu'au laboratoire, car la réaction est très exothermique et, sur de grandes masses, impossible à maîtriser. L'élévation de la température provoquée par le démarrage brutal de la réaction a donné lieu, même au laboratoire et sur de petites quantités, à la formation de produits résineux difficiles à éliminer complètement.

Le procédé utilisé pour la préparation du composé emploie, pour obvier au démarrage brutal, des catalyseurs de condensation et d'oxydation tels que oxydes de vanadium et de tungstène, ce qui a permis de parfaire la réaction à température constante (135° C.) sans démarrage brutal ni formation de résines.

La masse de réaction est alors diluée par 10 parties d'eau et neutralisée par de la soude jusqu'à un Ph d'environ 7. L'oxyquinoléine formée est précipitée, lavée et séchée. Elle est ensuite soumise à une distillation sous un vide de 10 mm. Hg.

IV. — On peut également partir de 2 Chlor ou 2 Brome-I-aniline et obtenir la 8 halogénoquinoléine exempte d'isomères. L'atome de chlore ou de Brome n'est pas saponifiable et ce n'est que par un tour de main que l'on obtient la 8 oxyquinoléine. On sulfone à cet effet la 8 halogénoquinoléine et on obtient quantitativement l'acide 8-halogénoquinoléine-5-sulfonique qui se saponifie et s'hydrolyse facilement en 8-oxyquinoléine exempte d'isomères ou homologues.

Nous avons relevé maints autres procédés de fabrication de ce corps chimique important, mais nous ne les avons pas retenus, les estimant peu intéressants pratiquement.

RECHERCHE DE L'O-OXYQUINOLÉINE DANS les SERUMS, les VINS, le LAIT, etc.

Cette recherche est basée sur la réaction colorée entre l'o-oxyquinoléine et le perchlorure de fer en milieu légèrement alcalin (bicarbonate).

On traite le produit à examiner en solution aqueuse par un peu de bicarbonate de sodium de façon à avoir une réaction faiblement alcaline au tournesol — on agite avec 10 à 20 cc. d'éther dans une ampoule à brome pour dissoudre l'oxyquinoléine mise en liberté. On sépare l'éther et après évaporation on ajoute une goutte de solution au centième de perchlorure de fer qui en présence d'o-oxyquinoléine développe une coloration vert-bleu.

Cette réaction est très nette, même à la dilution de 1/10.000.

DOSAGE DE L'O-OXYQUINOLEINE.

Le dosage de l'o-oxyquinoléine peut être effectué par voie gravimétrique ou volumétrique.

La méthode gravimétrique est basée sur la précipitation de complexes métalliques à chaud en liqueur acétique, tartro-alcaline ou tartro-ammoniacale. La teneur en o-oxyquinoléine du complexe est déterminée.

1° Par pesée du complexe :

- a) à l'état hydraté après dessiccation à 100° ;
- b) à l'état anhydre après dessiccation à 130°.

2° Par pesée de l'oxyde métallique obtenu par calcination du complexe ; afin d'éviter une volatilisation partielle de ce dernier, l'opération est effectuée en présence d'acide oxalique qui favorise la destruction de l'o-oxyquinoléate.

METHODE VOLUMETRIQUE.

Le dosage volumétrique de l'o-oxyquinoléine est le plus rapide et le plus commode. Il est basé sur les propriétés suivantes :

a) Le brome forme avec l'o-oxyquinoléine un dérivé dibromé insoluble dans l'eau.



Le titrage consiste à ajouter progressivement à la solution chlorhydrique d'o-oxyquinoléine contenant quelques gouttes de solution aqueuse de rouge de méthyle, une solution de bromure-bromate de potassium décimale jusqu'à virage de l'indicateur (rouge en jaune) puis un léger excès de la même liqueur titrée.

Le brome libéré se fixe partiellement sur l'o-oxyquinoléine pour former le dérivé dibromé qui précipite.

On détermine l'excès de brome par addition d'iodure de potassium ajouté en excès. L'iode libéré par le brome est titré au moyen de la solution d'hyposulfite de sodium décimale.

1 cc. solution bromure-bromate de potassium décimale : 0,00362 gr. o-oxyquinoléine.

III. - SELS de l'O-OXYQUINOLÉINE EMPLOYÉS en PHARMACIE

CHLORHYDRATE D'O-OXYQUINOLEINE

C'est une poudre cristalline, jaune à faible odeur de safran. Un peu hygroscopique, soluble dans l'acool, insoluble dans l'acétone — très soluble dans l'alcool ou acétone dilués. Insoluble dans l'éther et autres solvants organiques.

La solubilité dans l'acool ou acétone hydratés permet l'emploi de ces solutions comme succédanés de la teinture d'iode. Ce produit a fait l'objet d'une communication du Professeur agrégé Gaucher (Bull. Ac. Méd., Tome CIX N° 4.)

Le citrate, le phosphate, le tartrate d'o-oxyquinoléine sont également des sels bien définis, mais sans intérêt thérapeutique spécial.

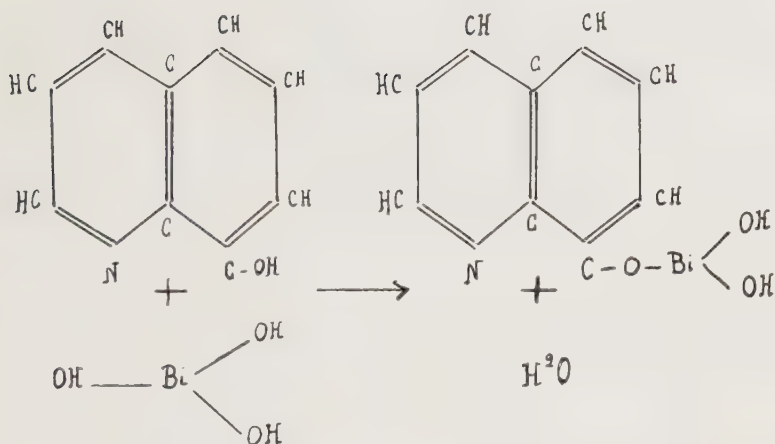
L'o-oxyquinoléine en raison de son groupe hydroxyle est une base trop faible pour donner des sels stables avec les acides gras et autres acides organiques, tels que acide acétique, stéarique, salicylique, etc.

SELS METALLIQUES DE L'O-OXYQUINOLEINE

Comme nous l'avons vu plus haut l'oxyquinoléine donne en raison de son groupe phénolique des sels métalliques bien définis dont nous nous proposons d'étudier les propriétés biologiques.

L'un d'entre eux a tout spécialement retenu notre attention au point de vue hygiène intestinale.

Il s'agit du sel basique de bismuth et d'o-oxyquinoléine de la formule suivante :



Ce sel s'obtient par action d'hydroxyde de bismuth et d'o-oxyquinoléine en solution alcoolique à 50° C.

C'est une poudre amorphe jaune, insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques, inodore et insipide.

L'oxyquinoléinate basique de bismuth est stable aux solutions alcalines, mais décomposable par les acides dilués en ses constituants.

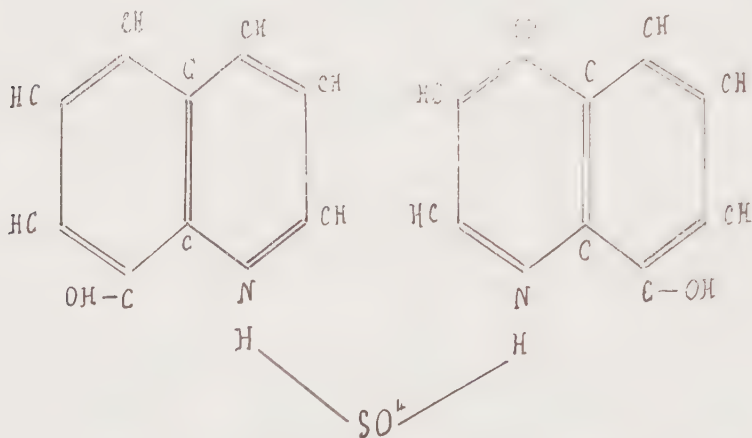
Il permet d'associer l'action thérapeutique de l'oxyquinoléine à celle du bismuth dans la lutte contre les agents pathogènes gastro-intestinaux, ainsi que dans les syndromes entéritiques et dysentériques.

SULFATE NEUTRE D'O-OXYQUINOLEINE

Le sulfate neutre d'Oxyquinoléine est une poudre microcristalline jaune à faible odeur de safran légèrement hygroscopique, peu soluble dans l'alcool, acétone et les autres solvants organiques.

Il se prépare par addition équimoléculaire d'acide sulfurique à une solution alcoolique d'o-oxyquinoléine à chaud. Par refroidissement le sulfate neutre précipite.

Très soluble dans l'eau où il se dissocie en sulfate acide et oxyquinoléine, base qui peu à peu précipite, au bout de quelques jours, en longues aiguilles blanches.



Le sulfate neutre d'o-oxyquinoléine ne produit pas de cendres à la calcination. Sa teneur en oxyquinoléine est plus élevée que celle du sulfate potassique dont nous parlons plus loin, mais son Ph (3,2) est faible.

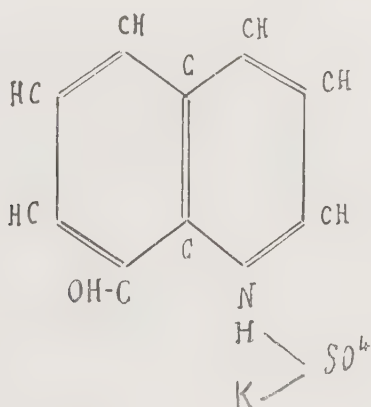
Ce produit est appelé sulfate neutre en raison de sa constitution chimique, mais il est plus acide que le sulfate double d'oxyquinoléine et de potasse.

Nous pensons qu'en raison de son acidité et de sa dissociation en solution aqueuse, ce sel ne devrait plus être employé en thérapeutique. En compresses à 1/1.000, il provoque chez certains sujets des nécroses acides.

SULFATE DOUBLE D'O-OXYQUINOLEINE ET DE POTASSE

C'est une poudre microcristalline jaune à faible odeur de safran non hygroscopique, très peu soluble dans l'alcool, l'acétone, l'éther et les autres solvants organiques.

Il se prépare par action du pyrosulfate de potasse sur l'o-oxyquinoléine en milieu alcoolique à chaud. Il peut être préparé également par action du bisulfate de potasse sur l'o-oxyquinoléine en milieu alcoolique à chaud. Le produit ainsi obtenu est un peu plus acide (Ph 4,2) que celui obtenu par le pyrosulfate de potasse (Ph 4,8).



Il est très soluble dans l'eau sans dissociation. L'acidité du sulfate potassique (Ph 4,8) est plus faible que celle du sulfate neutre : l'acide sulfurique (bivalent) étant combiné à une molécule de potasse (base forte) et à une molécule d'o-oxyquinoléine (base faible).

Le sulfate potassique donne 32 à 33 % de cendres. Sa teneur en oxyquinoléine est plus faible que celle du sulfate neutre. Néanmoins nous pensons qu'il est plus indiqué que ce dernier pour l'emploi thérapeutique.

1° En raison de sa plus grande stabilité en milieu aqueux, il possède une activité bactéricide constante.

2° En raison de sa plus faible acidité, il ne provoque aucune nécrose acide des muqueuses les plus sensibles et favorise le processus de régénération cellulaire.

CHAPITRE II.

ACTION sur les MICRO-ORGANISMES

I. — ACTION SUR LES BACTERIES

A) *Pouvoir inhibiteur.*

Pour étudier le pouvoir empêchant, nous avons préparé une série de tubes de bouillon peptoné, renfermant des doses décroissantes de sulfate d'orthoxyquinoléine.

Une gamme était établie pour chacun des microbes suivants :

Staphylocoque doré, streptocoque de l'acide lactique, morve, streptocoque ordinaire, para B, prodigiosus, diphtérie, subtilis, charbon, etc...

Lesensemencements furent faits dans chaque tube au moyen d'une goutte de culture virulente de chacun des microbes correspondants.

Les souches provenaient de l'Institut Pasteur de Paris et du laboratoire d'hygiène de la Faculté de Médecine de Paris.

Le tableau ci-joint relate les résultats obtenus au bout de 4 jours de séjour à l'étuve à 37 degrés C.

L'expérience fut continuée pendant 30 jours.

Concentration du Sulfate d'oxyquinoléine dans les tubes	Staphy- locoque	Strepto- coques de l'acide lactique	Strepto- coque	Diph- térie	Char- bon	Morve
1/50	0	0	0	0	0	0
1/100	0	0	0	0	0	0
1/200	0	0	0	0	0	0
1/500	0	0	0	0	0	0
1/1.000	0	0	0	0	0	0
1/2.000	0	0	0	0	0	0
1/5.000	0	0	0	0	0	0
1/10.000	0	0	0	0	0	0
1/20.000	0	0	0	0	0	0
1/30.000	0	0	0	0	0	0
1/50.000	0	0	0	0	0	0
1/100.000	0	+	+	+	0	0
1/125.000	+	+	+	+	0	+
1/250.000	+	+	+	+	+	+
1/500.000	+	+	+	+	+	+
TEMOIN	++	++	++	++	++	++

Concentration dans les tubes	Proteus I.	Coli	Eberth	Para B	Choléra	Proteus II.	Subtilis
1/50	0	0	0	0	0	0	0
1/100	0	0	0	0	0	0	0
1/200	0	0	0	0	0	0	0
1/500	0	0	0	0	0	0	0
1/1.000	0	0	0	0	0	0	0
1/2.000	0	0	0	0	0	0	0
1/5.000	+	0	0	0	0	0	0
1/10.000	+	0	0	+	0	+	0
1/20.000	+	0	0	+	0	+	+
1/30.000	+	+	+	+	0	+	+
1/50.000	+	+	+	+	+	+	+
1/100.000	+	+	+	+	+	+	+
1/250.000	+	+	+	+	+	+	+
1/500.000	+	+	+	+	+	+	+
TEMOIN	++	++	++	++	++	++	++

0 = Aucun développement des germes.

+ = Faible développement.

Tableau indiquant le pouvoir inhibiteur du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse au bout de 4 jours de contact. (Les témoins ont tous poussé en 24 heures).

Nous l'avons plusieurs fois renouvelée et il résulte de nos divers essais que :

Une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse au 1/2.000 empêche le développement de tous les germes étudiés par nous et ci-dessus énumérés et ce pendant 30 jours.

Nous remarquons en outre les deux faits suivants :

1° Les germes sporulés tels que le subtilis et le charbon ne se développent pas plus que les autres ;

2° Il semble résulter de notre expérience que les germes Gram positif sont plus sensibles que ceux à Gram négatif.

Mais ce n'est là qu'une constatation et nous nous gardons bien d'en tirer des conclusions fermes.

Enfin il est remarquable de voir que des germes banaux tels que le staphylococcus aureus, d'ordinaire assez résistant, sont inhibés de façon très notable par des doses infimes de sulfate d'orthoxyquinoléine et de potasse.

B) *Pouvoir bactéricide vrai.*

Nous avons utilisé le procédé employé par Liese et Mandel (Beschf. P. Hyg. bd 100, 1923, page 469).

Nous avons tout d'abord obtenu des cultures riches des germes suivants :

Staphylocoque doré, streptocoque de l'acide lactique, streptocoque pathogène, coli, eberth, para B, Flexner, charbon. Pour ce dernier microbe, nous avons utilisé des cultures fraîchement repiquées en bouillon (asporogènes) et des cultures plus anciennes (sporogènes).

Nous avons d'autre part préparé une série de tubes stériles renfermant chacun 9 centimètres cubes de solution à 1/90 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium.

A chaque microbe correspondent 5 tubes semblables. Enfin,

nous versons dans tous 1 cc. d'émulsion microbienne correspondante (le milieu final est donc à 1 % d'antiseptique).

Au bout de temps correspondant respectivement à : 1 heure, 3 heures, 10 heures, 24 heures, 3 jours, on prend pour chaque microbe le tube correspondant.

Le contenu est centrifugé, le culot est lavé à l'eau, jusqu'à élimination complète de sulfate d'orthoxyquinoléine (disparition de la teinte verte avec le chlorure ferrique).

Il est alors ensemencé dans des tubes de bouillon de viande peptoné stériles.

On met à l'étuve et on observe s'il y a ou non développement. On diagnostique celui-ci macroscopiquement et microscopiquement.

Le tableau suivant résume l'expérience :

MICROBES	1 heure	3 heures	10 heures	24 heures	3 jours
Staphylo	0	0	0	0	0
Strepto lac	0	0	0	0	0
Strepto	0	0	0	0	0
Coli	pousse	pousse	0	0	0
Eberth	pousse	0	0	0	0
Para B	pousse	pousse	0	0	0
Flexner	pousse	0	0	0	0
Charbon	0	0	0	0	0
Charbon					
Sporulé	pousse	pousse	pousse	pousse	?

EN RESUME

Les solutions de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium ont un pouvoir empêchant considérable vis-à-vis du développement de la plupart des bactéries pathogènes.

Ce pouvoir est supérieur à celui des antiseptiques usuels : sublimé, acide phénique, etc.

Sur les germes eux-mêmes, l'action nécrotique est beaucoup moins élevée.

Il y a plutôt sidération des germes que destruction de ceux-ci. On peut admettre que le pouvoir inhibiteur est dû moins à une action sur la structure cellulaire du microbe lui-même que sur ses fonctions végétatives essentielles : respiration, assimilation, potentiel de multiplication, etc. (1).

II. — ACTION SUR LES FERMENTS ET LES LEVURES

A des doses variant entre 1/1000 et 1/5000, le sulfate d'ortho-oxyquinoléine empêche la fermentation lactique du lait. Mais le ferment n'est pas tué : en effet, au bout d'un temps variant de 4 à 6 jours, on voit le lait s'acidifier peu à peu et enfin se coaguler.

D'autre part, nous avons fait l'essai suivant, afin de nous rendre compte de l'action du produit sur les fermentations alimentaires :

Des quantités égales de purée de pommes de terre furent placées dans 3 boîtes de Pétri : la première servant de témoin, les deux autres renfermaient respectivement 1/500 et 1/1000 de sulfate d'ortho-oxyquinoléine et de potasse.

Chez le témoin, on vit apparaître en l'espace de quelques jours (5 à 8), un épais chevelu de moisissures diverses puis l'odeur aigrelette devint rapidement nauséabonde.

Chez les portions traitées par le sulfate d'ortho-oxyquinoléine, il n'y eut ni moisissures ni odeur putride, tout au plus, put-on noter une certaine acidification du milieu (due probablement à une fermentation lactique).

En somme, comme pour les bactéries, nous avons à noter ici une action inhibitrice nette avec une action fermenticide bien plus faible.

Les levures nous semblent cependant plus résistantes que les bactéries, surtout celles de la fermentation lactique.

(1) Les résultats de nos expériences sont d'accord avec ceux obtenus par les auteurs américains et allemands et notamment W. Liese.

III. — ACTION SUR LES CHAMPIGNONS PATHOGENES

Nous rapportons ici l'étude faite par Lortat-Jacob et Bidault (*Presse Médicale*, N° 4 du 12 janvier 1927).

Ces auteurs ont étudié un certain nombre de champignons, des viandes frigorifiées (*thamnidium élégans* Link, *chœtestylum fresenti* Van Thiegem, *penicilium crustaceum* Fries, *Botrytis elegans* Link, *Monilia Candida* Bonorden, Levures genre *Torula*).

A la température de 20 degrés en un milieu tel que le bouillon de carottes, les témoins donnent en un ou deux jours des cultures luxuriantes.

Le sulfate d'orthoxyquinoléine à 1/20.000 empêche le développement des champignons, quelle que soit la durée d'observation. Le pouvoir inhibiteur est donc très grand.

Quant au pouvoir germicide, ces auteurs ont trouvé qu'il était compris entre 1/500 et 1/100 pour des temps de quelques heures.

Les auteurs ont ensuite étudié de la même façon un certain nombre de champignons parasites de l'homme ou des animaux et connus sous le nom générique d'épidermatophyte : *trychophyton acuminatum*, *trychophyton gypseum*, *microsporium félinum*, *achorion chionelini*, *épidermophyton inguinale*.

Le pouvoir inhibiteur est de l'ordre de 1/25.000.

Le pouvoir germicide est compris entre 1/400 et 1/100 en 12 h. au plus. *Epidermophyton inguinale* résiste 28 heures au taux de 1/100.

Il existe donc pour les champignons la même dissociation que chez les bactéries entre le pouvoir inhibiteur et pouvoir germicide.

IV. — ACTION SUR LES PROTOZOAIRES

a) *Action sur le trypanosomia gambiense.*

La souche de *trypanosomia* nous a été fournie par M. le Professeur Tanon.

Nous avons procédé à des essais « in vivo » et « in vitro » d'après la méthode de Papamarku (*Etsch fur Hygiène Bd -07, 1927, page 407*).

Nous avons eu recours à du sérum de lapin inactivé : c'est un milieu capable de conserver aux *trypanosomia* leur mobilité pendant plusieurs jours d'après l'auteur.

Essai « in vitro » :

Nous avons préparé un certain nombre de tubes renfermant ce sérum additionné de quantités connues de sulfate d'oxyquinoléine, et de potasse de façon à réaliser une gamme de pourcentages décroissants : 1/100, 1/500, 1/1.000, 1/2.000.

D'autre part, des souris trypanosées ont été saignées : leur sang a été dilué au moyen de sérum de lapin inactivé jusqu'à avoir une dilution donnant une moyenne de 30 trypanosomes par champ microscopique.

Un témoin a été constitué en mettant dans un tube 2 cm. cubes de la solution trypanosomique avec 0,50 cm. cubes de sérum physiologique.

Les autres tubes renferment également 2 cm. cubes de solution trypanosomiques, mais ils sont additionnés de 0,50 cc. de solution de sulfate d'oxyquinoléine à 1/20, 1/100, 1/200, 1/400.

Après un nombre croissant de minutes, l'examen microscopique a lieu.

Le tableau ci-joint résume l'expérience.

Tubes	Contenu	Concentration en antiseptique	Examinés après minutes.			
			15	30	60	180
I	2 cc. sol. sang avec 0,5 cc. sérum phys.	témoin	trypas. très mobiles	trypas. très mobiles	trypas. très mobiles	trypas. très mobiles
II	2 cc. sol. sang avec 0,5 cc. au 1/20 sulf. oxyq.	1/100	trypas. immobiles	trypas. immobiles	trypas. immobiles	trypas. immobiles
III	2 cc. sol. sang avec 0,5 cc. au 1/100 sulf. oxyq.	1/500	trypas. très mobiles	trypas. mobiles	trypas. déjà gênés	trypas. immobiles
IV	2 cc. sol. sang avec 0,5 cc. au 1/200 sulf. oxyq.	1/1000	trypas. très mobiles	trypas. très mobiles	trypas. mobiles	trypas. mobiles
V	2 cc. sol. sang avec 0,5 cc. sol. 1/400 sulf. oxyq.	1/2000	trypas. très mobiles	trypas. très mobiles	trypas. mobiles	trypas. encore mobiles

Essai « in vivo ».

Au bout de 180 minutes, nous utilisons les contenus de chacun des tubes pour injecter dans le péritoine de souris neuves. La dose de liquide injectée à chacune d'elles est de 0 cc. 25.

Nous faisons exception pour le tube 2 dont le contenu n'a pas été injecté : en effet, la souris est un animal sensible au sulfate d'oxyquinoléine et la dose que représente 0 cc. 25 de dilution au 1/100 est de l'ordre de 2 mmgr. 5, ce qui pour une souris de 20 gr. pourrait donner des accidents, cela fait en effet 12 cgr. 5 par kilog.

Quant aux tubes 3, 4 et 5, ils ont pu être utilisés sans crainte : les taux de sulfate d'oxyquinoléine étant respectivement 5, 10 et 20 fois moindres.

D'ailleurs une série de témoins a été traitée par des doses semblables de produit sans présenter aucun accident.

Le tableau ci-joint relate l'expérience :

Souris	Dose reçue	Tube fournisseur	Voie	Résultat
A	Occ. 25	témoin	intra-périt.	meurt le 3 ^e jour bourrée de trypas.
B	Occ. 25	3	intra-périt.	souris nullement malade
C	Occ. 25	4	intra-périt.	souris nullement malade
D	Occ. 25	5	intra-périt.	souris présente quelques trypas. meurt en 6 jours

RESUME

Le sulfate d'orthoxyquinoléine et de potasse exerce sur le trypanosome gambiense une forte action aussi bien inhibitrice que parasiticide. Nos expériences confirment celles de W. Liese sur le même sujet.

Cette constatation pourrait être le point de départ de recherches chimiothérapiques sur la maladie du sommeil. Il existe à l'heure

actuelle une série de médicaments employés par les Belges et désignés par eux sous le nom générique de D.N. Ils renferment dans leur molécule le noyau orthoxyquinoléine associés à d'autres chaînes organiques.

b) *Action sur les amibes.*

Nous n'avons personnellement pas expérimenté.

Un auteur allemand, le docteur W. Liese rapporte (Centralblatt für Bakteriologie und parasiten kunde, t. 105, 1928), les essais qu'il fit personnellement sur une culture d'*entameba histolytica*.

Une solution à 1/100 de sulfate d'orthoxyquinoléine : action immédiate.

Une solution à 1/1.000 de sulfate d'orthoxyquinoléine : effet après 24 heures.

CHAPITRE III

ÉTUDE de la TOXICITÉ CHEZ les MAMMIFÈRES

La toxicité du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse est excessivement faible, surtout si nous la comparons aux autres antiseptiques usuels dont l'activité lui est, comme nous le verrons, de beaucoup inférieure.

I. — ESSAI CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE

Nos essais se sont adressés à divers animaux de laboratoire et nous avons étudié successivement diverses voies d'introduction du produit. Comme on va le voir par ce qui suit, la sensibilité des sujets est fonction plus de l'espèce zoologique considérée que du mode de pénétration dans l'organisme.

a) *Par voie buccale.*

Le produit n'a pratiquement aucune toxicité.

Nous en avons fait absorber plusieurs grammes par jour au chien : un animal du poids de 12 kg. a absorbé quotidiennement 2 gr. de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse 5 jours consécutifs sans dommage.

Malgré l'odeur nette du produit, nous sommes arrivés à le lui faire absorber dans des boulettes de viande hachée par fractions de 0 gr. 50. Peut-être sommes-nous tombés sur un animal particulièrement vorace, mais le fait est que nous n'avons pas eu de difficulté.

Chez un lapin mâle du poids de 2 kg. 800, nous avons quotidiennement, pendant 8 jours, donné 1 gr. de produit en 3 prises : chacune étant incorporée à une pâtée de son et pommes de terre bouillies.

Le lapin a été surveillé tant au point de vue de son poids que de sa réaction sanguine, le tableau suivant résume cette observation.

Date	Poids en grammes	Dose ingérée en gr.	Hématies par mm/cc	Leucocytes	Temps de coag.	Temps de saign.
2-4-35	2.800	0 (avant)	5.820.000	8.800	8'	3'
3	2.800	1	5.820.000	8.650	8'30	2'30
4	2.750	1	5.650.000	7.960	8'	3'
5	2.820	1	5.200.000	7.960	7'30	3'
6	2.800	1	5.820.000	8.000	8'	2'30
7	2.780	1	5.780.000	8.500	7'30	3'
8	2.820	1	5.200.000	8.000	8'	3'
9	2.815	1	5.200.000	7.960	7'30	2'30
10	2.810	1	5.650.000	8.200	8'	2'30

Comme on le voit, les variations sont infimes et peuvent être regardées comme nullement pathologiques étant donné qu'il en existe de semblables chez tout animal sain.

b) *Par voie sous-cutanée.*

Nous nous sommes adressés au cobaye et chez cet animal nous avons fait des doses de 0 gr. 05 et 0 gr. 10 par kilo. Les solutions étaient des solutions de sulfate double d'oxyquinoléine et de potasse dans du sérum physiologique, la concentration était de 1/50.

De telles solutions sont acides : leur Ph est de 4,8, elles sont par contre sensiblement isotoniques grâce à l'adjonction de sérum physiologique.

Pendant 10 jours qu'a duré l'expérience, les cobayes ont été pesés tous les jours.

Il leur a été pratiqué dans le même temps 3 examens hématologiques complets (numération globulaire des éléments rouges et blancs, pourcentage leucocytaire, viscosité, temps de coagulation et temps de saignement). Le tableau ci-joint relate les résultats.

Date	Dose	Poids	Hématies	Leuc.	P.N.	Eos	G.M.	M.M.	lyn.	Visc.	Coag.	Saign.
1 Mai	0	525	5.880.000	8.200	45	5	20	10	20	4,5	10'	3'
2 —	0,05 o/oo	525										
3 —	—	530										
4 —	—	535										
5 —	—	540	5.612.000	8.600	48	4	18	12	18	4,5	10'	2'30
6 —	—	550										
7 —	—	540										
8 —	—	550										
9 —	—	540										
10 —	—	540	5.930.000	8.800	46	4	19	11	20	4,6	10'	2'30
1 Mai	0	600	6.012.000	9.200	52	6	12	10	20	4,2	8'	3'
2 —	0,05 o/oo	580										
3 —	—	580										
4 —	—	590										
5 —	—	600	5.800.000	9.300	50	6	14	12	18	4,3	8'	3'
6 —	—	600										
7 —	—	590										
8 —	—	580										
9 —	—	600										
10 —	—	610	5.800.000	8.800	52	7	11	11	19	4,3	8'	2'30
1 Mai	0	540	5.450.000	9.800	56	4	13	9	18	4,7	11'	3'
2 —	0,10 o/oo	530										
3 —	—	525										
4 —	—	530										
5 —	—	540	5.620.000	9.600	58	4	13	8	17	4,5	11'	3'
6 —	—	540										
7 —	—	535										
8 —	—	535										
9 —	—	530										
10 —	—	530	5.500.000	10.200	57	2	10	11	20	4,5	10'	3'30

Cette expérience nous enseigne que :

1° Au point de vue général, le traitement a été fort bien toléré : aucune perte de poids sensible d'une part, aucune modification hémato-logique notable d'autre part : en effet, les écarts entre les divers chiffres sont faibles et peuvent être regardés comme physiologiques.

2° Au point de vue local par contre, nous avons noté un fait constant (qui s'est renouvelé au cours de toutes les expériences ultérieures) : c'est l'apparition au point d'inoculation d'une zone d'empâtement avec sclérose périphérique et tendance à la nécrose. Après avoir reçu 9 injections, les animaux ont été mis au repos et observés. A l'heure actuelle (soit 45 jours après l'expérience), nous n'avons noté aucun décès et les lésions sont en bonne voie de guérison.

Nous avons néanmoins signalé le fait qui semble être plus sous la dépendance des propriétés propres du corps que de son acidité (le Ph étant relativement voisin de la neutralité).

Remarque : Les doses que nous avons inoculées au cobaye sont loin de la dose létale ; nous avons volontairement agi ainsi, afin de pouvoir poursuivre longtemps notre expérience : nous avons en effet injecté des doses de 0 gr. 20 et même 0 gr. 30 par kilo à des cobayes sans amener chez ces animaux ni troubles graves immédiats, ni mort ultérieure.

Ce sont, on le voit, des doses vraiment énormes par rapport à celles qui sont nécessaires en thérapeutique.

Essais chez les souris.

Par voie sous-cutanée, nous avons fait chez la souris des injections de 0 gr. 10 par kilo. Nous avons eu une proportion considérable de morts. Nous avons alors diminué la dose de moitié : le pourcentage de morts n'a pas baissé. A la dose de 0 gr. 025 par kilo, nous n'avons plus observé d'accidents et les animaux ont survécu.

Les animaux morts ont présenté les symptômes suivants : quelques minutes après l'injection, surexcitation extraordinaire, agitation ébrieuse, puis phase dépressive et enfin mort au cours d'une crise dyspnéique.

A l'autopsie, lésions congestives et œdémateuses.

Nos travaux confirment pour la souris ceux des Américains Heubner et Siégel (1926) qui prétendent que les dérivés de la Quinoléine sont cinq fois plus toxiques pour la souris que pour le lapin. Ces auteurs ont expérimenté sur le chat (ce que nous n'avons pas fait) et donnent chez lui une toxicité trois fois plus forte que chez le cobaye.

II. — ESSAIS CHEZ LES GRANDS MAMMIFERES

Personnellement, nous n'avons fait aucune expérimentation chez les grands mammifères. Mais nous allons succinctement relater ici quelques notes empruntées à des publications vétérinaires étrangères.

R. Edwards (The Veterinary Record 452) relate avoir traité avec succès une vache météorisée en lui donnant pendant 3 jours 1 gramme de sulfate d'orthoxyquinoléine toutes les 6 heures. Guérison sans phénomène d'intolérance.

Docteur-vétérinaire Doderlein (Tierartzl. Radch N° 8, 1929), a traité avec succès une entérite grave du bœuf par prises quotidiennes de 9 grammes de sulfate d'orthoxyquinoléine et de potasse et cela pendant 3 jours consécutifs.

Docteur-vétérinaire Priewe (Tierartzl. Radsch N° 52, 1928), a utilisé chez le porc des doses quotidiennes de 6 gr. de sulfate d'orthoxyquinoléine et de potasse, dans des affections intestinales à paratyphique ou à colibacille.

Les cochons de lait ont reçu jusqu'à 3 gr. par 24 heures pendant plusieurs jours.

Docteur-vétérinaire Priewe (Tierartzl. Wochriffs N° 10, 1928),

traite la grippe des chevaux par injections intraveineuses à 2 % de sulfate d'orthoxyquinoléine et de potasse. La dose est de 3 à 5 gr. de ce produit.

Aucune réaction d'intolérance ni de toxicité.

III. — ESSAIS CHEZ L'HOMME

Docteur Antonio Penafiel (Mexico), Therapeutische Beil. Mediz. Der Deutsch. Wochenschrift, N° 5 du 5-1898). Ce praticien rapporte qu'il emploie couramment le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse par voie buccale à dose de 1 à 2 grammes par 24 heures dans le traitement du typhus et des affections intestinales.

Professeur agrégé Louis Gaucher (Bull. Acad. Méd., 20 janvier 1932), a étudié le chlorhydrate d'orthoxyquinoléine.

Il le donne à doses de 0 gr. 75 par 24 heures, « per Os » renouvelables plusieurs jours de suite.

En somme, il semble que l'homme pourrait, si besoin était, en tolérer par 24 heures des doses de plusieurs grammes par la voie buccale.

EN RÉSUMÉ

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse nous apparaît comme un corps relativement peu toxique chez les mammifères ainsi que chez l'homme. Le chien, le lapin, le cobaye, en tolèrent des doses considérables quel qu'en soit le mode d'introduction et ce, sans présenter aucun phénomène qui puisse traduire un déséquilibre humoral ou métabolique.

Les animaux sensibles : chat et souris, résistent encore à des doses de plusieurs centigrammes par kilo, ce qui est énorme comparativement aux autres antiseptiques usuels dont certains sont des toxiques foudroyants (sublimé).

Notons enfin que si les voies intraveineuse et digestive nous semblent tolérantes, il faut faire des réserves en ce qui concerne la voie sous-cutanée qui donne des accidents locaux : sclérose et nécrose. Ces accidents d'ailleurs ne témoignent d'aucune évolution particulièrement maligne, ils guérissent par cessation des injections.

CHAPITRE IV

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

I. — ACTION SUR LA RESPIRATION

Nous nous sommes adressés au chien pour cette étude.

Un chien du poids de 10 kilos (chien n° 1) a été préalablement endormi au moyen du chloralose (10 cgr par kilo par voie intraveineuse).

Dès que l'anesthésie est complète, un premier tracé est pris à l'animal au moyen du pneumographe de Marey.

Il est ensuite procédé à l'injection intraveineuse chez cet animal de 10 cc. de solution au 1/50 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium (ce qui fait 2 centigrammes par kilo).

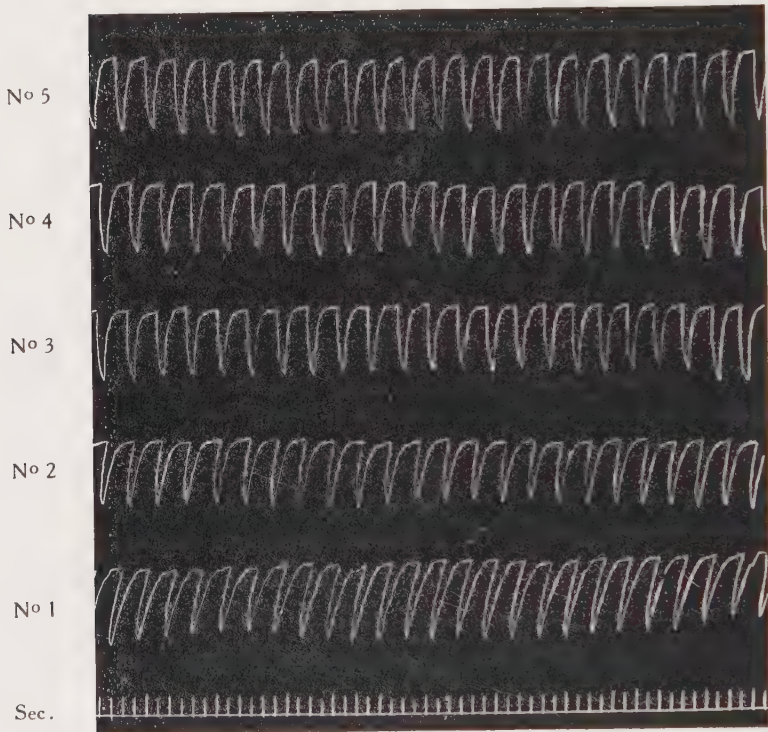
L'injection elle-même n'amène aucune modification dans le tracé de la courbe.

Pendant l'heure consécutive, 3 tracés sont pris à intervalles égaux. On n'y décèle aucune modification, ni au rythme, ni à l'amplitude du pneumogramme.

L'animal s'est réveillé dans les délais normaux et n'a fait preuve d'aucun trouble, postérieurement à l'expérience.

Donc à la dose de 2 centigrammes par kilo chez le chien, l'injection de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium par voie intraveineuse n'amène aucune modification de la respiration.

P L. I — Action sur la respiration (chien) du Sulfate double d'Orthoxyquinoléine et de potasse, à la dose de 0 gr. 02 par kilog., par voie intraveineuse.



LÉGENDE

- 1) Le chien est endormi au chloralose (0 gr. 10 par kilog.).
- 2) 30 minutes après on procède à l'injection intraveineuse de la solution au 1/50 de sulfate d'oxyquinoléine et de potasse.
- 3) Tracé pris 15 minutes après l'injection.
- 4) Tracé pris 30 minutes — —
- 5) Tracé pris 1 heure. — —

II. — ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

Cœur. — C'est encore le chien qui nous a servi pour cette étude.

Un animal du poids de 12 kilos (chien n° 2) a été dans les mêmes conditions que ci-dessus, endormi au chloralose.

Un tracé cardiaque a été pris dès anesthésie complète.

Puis, comme ci-dessus, on lui fait par voie intraveineuse une injection de 12 cc. de solution au 1/50 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium (soit 2 cgr. par kilo).

Pendant l'heure consécutive, 3 tracés ont été pris au cardiographe de Marey.

Aucune variation sensible n'a été enregistrée, tant au point de vue du rythme que de l'amplitude du cardiogramme.

Pression artérielle. — Sur le même animal, nous avons, au moyen de l'oscillomètre de Pachon, pris la tension artérielle (bras-sard fémoral). Nous l'avons prise à des temps différents de l'expérience.

1° Peu avant l'injection du produit ;

2° 1/4 d'heure après.

3° 3/4 d'heure après.

Nous n'avons pas, là non plus, observé de modifications.

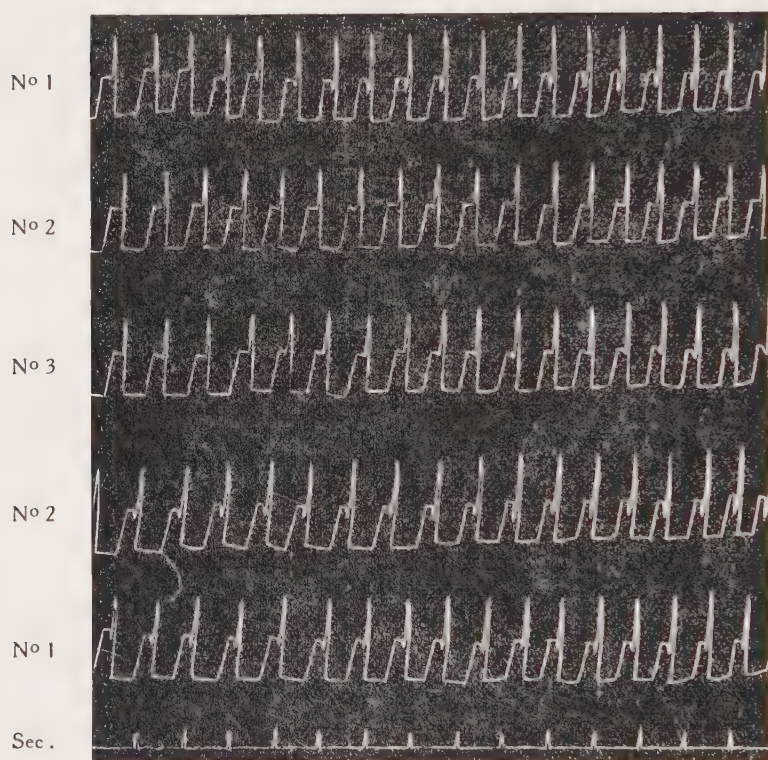
Donc l'injection de 2 centigrammes par kilo de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse chez le chien, par voie intraveineuse, n'amène aucune modification notable ni du rythme, ni de l'amplitude cardiaque ni de la tension artérielle.

III. — ACTION SUR L'APPAREIL RENAL

(Etude de la diurèse)

Pendant tout le cours de nos expériences, nos animaux, chiens et lapins ont été surveillés de très près. Les urines des chiens ont pu être recueillies grâce à une disposition spéciale de deux cages de notre chenil.

P L. II — Action sur le cœur (chien) du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse
(dose = 0,02 par kilog. par voie intraveineuse)



- 1) Le chien est endormie au chloralose (0,10 par kilog.).
- 2) 30 minutes après, injection intraveineuse de la solution au 1/50 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse.
- 3) Tracé pris 15 minutes après l'injection.
- 4) Tracé pris 30 minutes après l'injection.
- 5) Tracé pris 1 heure après l'injection.

Nous n'avons noté aucune modification du taux de la diurèse, aussi bien chez les animaux qui ont absorbé du produit par voie buccale que chez ceux qui en ont reçu par voie intraveineuse.

Nous avons joint des planches reproduisant le résultat de notre enregistrement graphique concernant l'étude de la respiration et de la circulation, ainsi qu'un graphique relatif à l'élimination (1).

IV. — ACTION SUR LA RESPIRATION DES ETRES INFERIEURS

Le Docteur W. Liese (Centralblatt. für Bakt. und Parasitenkunde t. 105, 1927-1928, p. 137), a fait une étude complète des propriétés bactéricides du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Il a montré que ce produit exerce une action empêchante considérable sur la respiration des microbes et fait un rapprochement entre cette action et le pouvoir infertilisant du produit vis-à-vis des germes.

Chez les levures, le phénomène est déjà plus complexe et R. Meier, en 1927, a fait une étude comparée de l'action du sulfate doubl d'orthoxyquinoléine et de potassium et du phénol ordinaire dans de nombreuses fermentations.

Chez certaines levures le premier de ces deux corps stimule la production de gaz carbonique, sans qu'il y ait gêne du métabolisme de l'oxygène. L'acide phénique a un rôle exactement inverse.

Cette constatation montre la différence profonde qui existe entre les modes d'action des deux antiseptiques.

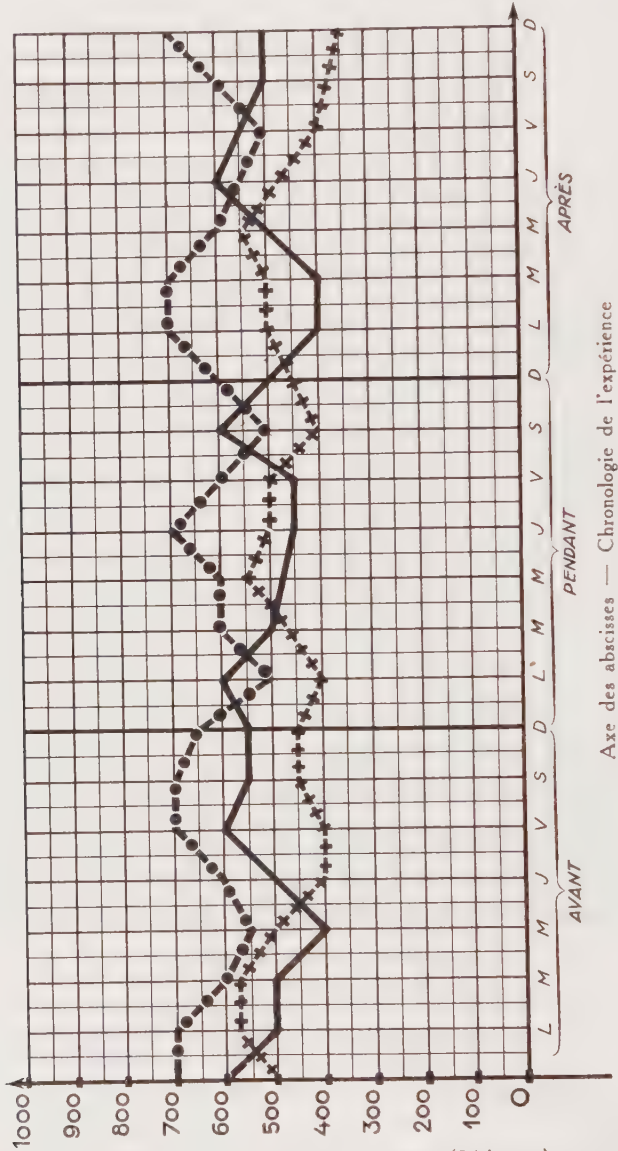
Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium a surtout et avant tout une action fonctionnelle.

Nous allons voir en thérapeutique humaine que son action germicide se double toujours d'une modification favorable du terrain.

(1) Pour ce qui est de l'élimination du produit lui-même, il passe en majeure partie dans l'urine où il se trouve à l'état de sulfoconjugués et de combinaisons glycuroniques.

Une partie très faible est éliminée par voie biliaire. Chez l'homme ou l'animal sains, le produit disparaît en un temps qui varie de 24 à 36 heures.

P L. III — Action sur la diurèse (chien) du sulfate d'orthoxyquinoléine et de potasse
(voie buccale),



LÉGENDE
 ——— diurèse du chien n° 1 - témoin.
 -●-●-●- chien n° 2 } ont absorbé par voie buccale du sulfate d'oxyquinoléine et
 ++++++ chien n° 3 } de potasse pendant 7 jours.

V. — ACTION SUR LE TERRAIN STIMULATION DE REACTIONS DE DEFENSE

W. Weichardt (Klinische wochenschrift, n° 36, du 3-9-1929), a étudié chez le lapin les réactions d'immunité que présente cet animal à l'injection de vaccin typhique.

Il étudie pour chaque animal avec courbe à l'appui, l'établissement du pouvoir agglutinant de leur sérum.

Un lot d'animaux sert de témoins, un autre lot a reçu 1 cc. d'une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium dans l'huile d'olive, par voie sous-cutanée.

Chez ces derniers animaux, le taux des agglutinines est deux à trois fois supérieur à celui des témoins, les jours suivant l'injection. La courbe monte lentement, le maximum n'était atteint que quelques jours plus tard, le titre primitif normal n'étant retrouvé qu'au bout de 2 à 3 semaines.

Donc, action stimulante nette de ce produit, sur les moyens de défense de l'organisme.

VI. — ACTION SUR LE METABOLISME AZOTE

M. K. Grabbe a démontré par un travail minutieux que le sulfate double d'orthoquinoléine et de potassium exerce une action nette sur le métabolisme de l'azote. Cette action se traduit par une augmentation de l'élimination azotée par voie rénale et persiste après l'élimination complète du produit.

L'action du produit chez l'animal soumis au jeûne amène la diminution de l'intensité du métabolisme azoté et on note un retard à l'élimination qui normalement a lieu entre 24 et 36 heures.

VII. — ACTION SUR LE METABOLISME DES VEGETAUX

Le professeur Fron et son collaborateur Marchal ont étudié l'action du sulfate d'oxyquinoléine en biologie végétale.

Ils ont fait une série de communications à l'Académie d'Agric-

culture de France datées : 13 juin 1934, 15 mars 1935, 16 octobre 1935.

Une communication des mêmes auteurs est faite à l'Académie des Sciences le 28 janvier 1935.

Ils étudient l'action de solutions extrêmement diluées (ordre du 1/100.000) sur de nombreux champignons parasites des blés (*cercospora Herpotrichoides*), de la betterave (*sphaerella tabifica*), des œillets (*fusariose*).

Des résultats très intéressants ont été obtenus en ce qui concerne l'action cryptogamicide du produit. Mais ce qui est particulièrement remarquable, ce sont les deux constatations suivantes :

1° Le fait d'incorporer aux semences des quantités convenables de sulfate d'orthoxyquinoléine ne diminue en rien leur activité germinative.

2° L'action du produit sur les azobacters est la suivante :

a) Concentration supérieure à 1/2.000, réduction de leur activité ;

b) Concentration de l'ordre de 1/2.000, aucune influence.

c) Concentration inférieure à 1/2.000, stimulation de leur activité.

Quand on sait l'importance énorme du rôle des azobacters dans la fixation de l'azote par la plante, on se rend compte de l'influence heureuse en biologie végétale d'un produit qui, tout en stérilisant les agents nocifs augmente la résistance du végétal lui-même en accroissant son potentiel de nutrition.

Nous nous excusons d'avoir rapporté ici ces conclusions, mais elles corroborent ce que nous-même avons trouvé en biologie animale et humaine et il nous a paru intéressant de faire le rapprochement.

CHAPITRE V

UTILISATION CLINIQUE DU SULFATE DOUBLE D'ORTHOXYQUINOLEINE ET DE POTASSE

Nous allons rassembler ici un certain nombre d'utilisations cliniques du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium.

I. — UTILISATION PAR VOIE BUCCALE

Jusqu'ici ce corps n'a fait l'objet que d'emplois très restreints en médecine humaine alors que les vétérinaires anglo-saxons ou allemands l'emploient sur une grande échelle chez les animaux. Nous citerons :

a) *Emploi comme fébrifuge.*

Dr. Antonio Penafiel, de Mexico, l'a employé par voie buccale à la dose quotidienne de 1 à 2 grammes dans des cas de typhus, fièvre typhoïde et autres affections gastro-intestinales fébriles.

Il l'estime supérieur à tous les fébrifuges connus et met en relief sa grande activité antiseptique.

b) EMPLOI COMME AGENT ANTI-INFECTIEUX.

Grippe infectieuse : Beddier et Tischer (Alleg. med. Zeitung, N° 59 et 60) recommandent son emploi dans l'influenza à raison de prises de 0 gr. 50 en cachets. Ces prises peuvent être renouvelées dans les 24 heures.

On peut aussi prescrire le produit en potion ou sous forme de Julep (si on y incorpore de l'alcool ou des extraits, il pourrait y avoir des incompatibilités).

Ictère catarral : Les mêmes auteurs ont obtenu de très bons résultats avec des cachets de 0 gr. 50 à raison de 1 à 2 par 24 h.

Syndromes pyogènes divers : Lunke, de Berlin, emploie le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium par voie buccale (0 gr. 50 à 1 gr. par jour) dans beaucoup d'affections telles que cystites, sequelles de blenorrehagie, etc.

Choléra : Le Docteur Steiner, de Duisbourg, a employé le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium par voie buccale au cours d'une épidémie de choléra lors de la campagne des Balkans (1923).

Tuberculose pulmonaire : Le Dr. Mac Gregor — Hôpital North London (The Lancet II, 3958) — relate avoir obtenu avec le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse des résultats supérieurs à ceux que lui donnaient la créosote et le gaïacol. Il a décidé de remplacer par lui ces deux médicaments. Il le donne à dose de 0 gr. 30 par 24 heures. L'amélioration rapide obtenue chez les malades tant au point de vue général (augmentation de poids, diminution de la température, sensation de mieux-être) qu'au point de vue pulmonaire (atténuation des signes auscultatoires et radiologiques) lui semble due aux propriétés antiseptiques élevées du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse ainsi qu'à son grand pouvoir cicatrisant et stimulateur du terrain.

c) *DANS LES AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES :*

D'après Beddier et Tischer, il semble spécifique de toutes les affections gastro-intestinales fébriles, d'origine auto ou hétéro-toxique.

Dans les cas d'entérite et de gastro-entérite, ces auteurs recommandent son emploi à la dose de 0 gr. 10 additionné de bicarbonate de soude.

Signalons à ce propos-là qu'on prépare des composés bismuthiques d'orthoxyquinoléine. Ces composés instables se dédoublent au niveau de la muqueuse intestinale en un enduit ténu de bismuth précipité qui constituera un excellent isolant et en dérivés d'orthoxyquinoléine agissant comme antiseptique remarquable sur la flore intestinale.

d) *EMPLOI CONTRE LA DYSENTERIE BACILLAIRE.*

Dès 1914, Evers Agnauer signale que, dans cette affection, l'administration par voie buccale de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium amène : amélioration de l'état général, diminution du nombre des selles, modifications de leur consistance, disparition rapide de la flore bactérienne.

e) *DYSENTERIE AMIBIENNE.*

Employé avec succès par Lunke de Berlin, il joint à une action parasiticide marquée, une action spécifique sur la paroi intestinale. Amélioration rapide des signes généraux, modification précoce du régime des selles, tels sont les effets d'un produit qui est appelé à jouer un rôle bienfaisant dans les pays d'endémie de nos possessions africaines.

II. — USAGES PAR VOIE EXTERNE

a) *PANSEMENT DES PLAIES SOUILLEES.*

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium était tout indiqué pour cet usage.

C'est un antiseptique remarquable comme nous l'avons déjà vu. De plus, il ne coagule pas les albumines, n'est nullement caustique et est très bien toléré par les tissus. L'imbibition cellulaire est rapide et parfaite.

Certains auteurs (Dr. Haukins dans *The Therapist*, N° 9) recommandent l'emploi de solution au 1/1.000.

Le Dr. Lunke, de Berlin, a constaté que, à cette concentration, les sphacèles sont rapidement éliminés, le bourgeonnement très actif et très précoce.

Le Dr. Frieser, de Vienne (*Artz. Zeit.* XII, N° 45) recommande de traiter au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à 1/1.000 les plaies suppurantes négligées et semblant n'avoir aucune tendance spontanée à la guérison. De même, il a obtenu la fermeture de fistules interminables.

Il recommande de traiter ainsi les incisions chirurgicales et de bourrer les cavités avec de la gaze au sulfate d'orthoxyquinoléine et de potassium.

Le Dr. Th. Roux, de Paris, recommande l'emploi de solutions glycinées de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Selon lui l'action déshydratante du solvant hâterait l'évacuation des escharres. Mais le produit est peu soluble dans la glycérine pure. aussi faut-il au préalable dissoudre avec un peu d'eau distillée.

Pour certains chirurgiens, le sulfate neutre d'orthoxyquinoléine et de potassium peut remplacer iodoforme et iode dans tous leurs usages et notamment le traitement des furoncles et anthrax.

De très bons résultats sont obtenus en l'employant soit en bains soit en pansements humides dans les panaris, les lymphangites, les adénites, etc...

Troubles trophiques et vasculaires : La vaseline au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium donne de bons résultats dans les engelures des mains et des pieds. Les crevasses seront traitées par des solutions glycinées.

Dans les ulcères variqueux, dont on redoute justement l'évolution atone et torpide, l'emploi de la solution au 1/1.000 est recommandé soit par applications à la compresse soit en irrigations continues.

Les docteurs Oxon, Edin, Haukins (The Therapist IX, N° 9) signalent les heureux effets d'un tel traitement dans un cas d'ulcération phagédénique particulièrement maligne qu'ils ont eue à traiter.

Ulcères tropicaux : Ces affections, dont on connaît la fréquence, la tendance à la récurrence et à la chronicité sont traitées avec succès par le sulfate d'orthoxyquinoléine et de potassium au 1/1.000.

Piqûres d'insectes : On peut employer soit la solution aqueuse, soit la vaseline au 1/100 ou 1/1.000. On obtient la cessation rapide de l'inflammation et du prurit et on prévient les complications septiques.

Brûlures : Des brûlures, même graves, sont justiciables de la pommade à 10 % avec comme excipient soit la vaseline, soit la lanovaseline, soit l'axonge, soit un mélange de celles-ci.

Le Docteur Frieser, de Vienne, relate plusieurs cas de brûlures du premier et du deuxième degré qu'il a traitées et il se montre satisfait de la rapidité d'évacuation des sphacèles. Il signale en outre une épidermisation précoce, l'absence d'infection secondaire et la cicatrisation rapide et « à plat » sans chéloïdes.

b) *DERMATOLOGIE* :

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium étant à la fois antiseptique, antiprurigineux, cicatrisant, trouvera de nombreux emplois en dermatologie, d'autant plus qu'étant dépourvu de causticité, il ne donnera lieu à aucun accident.

Les littératures médicales américaines et allemandes ne signalent que des cas rarissimes de phénomènes locaux de sensibilité, sans aucune réaction idio-syncrasique générale dans des pays, où pourtant il est fait un large emploi du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium, sous toutes ses formes.

L'eczéma suintant : Il est indiqué surtout comme antiprurigineux et anti-inflammatoire. A la première période, on se trouve bien de pulvérisations avec les solutions à 1/1.000 ou 1/2.000 qui n'ont aucune causticité. On pourrait le cas échéant préparer une solution au 1/10.000. Ces diverses solutions remplacent avantageusement l'eau d'Alibour classique.

A la deuxième période, Hutchinson, de New-York, recommande la pommade vaselinée à 3 %.

A sa troisième période, l'eczéma sera traité par les pommades à base de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium.

Cette pommade peut également être employée dans l'acné, dans l'impetigo croûteux, mellissérique. Les lotions avec les solutions à 1/1.000 remplacent avantageusement l'eau d'Alibour.

Dans le chancre mou, divers auteurs (Beyse, Roux, etc.), recommandent l'emploi de pansements avec la poudre de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium pur.

Si le chancre est un chancre mixte, le traitement n'est pas contre-indiqué, mais il faut savoir que le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est un agent tréponémicide remarquable et que si le diagnostic n'a pas été fait à l'ultra-microscope, il faudra attendre, car celui-ci deviendrait impossible.

Erésypèle :

Localement on aura de bons résultats par badigeonnage de la plaque avec des solutions de concentration pouvant aller à 1 % (mais il vaut mieux s'en tenir à 1 pour 1.000). Celui-ci sera très indiqué lors de l'apparition de phlyctènes qui devront être touchées avec la solution concentrée.

Enfin, l'érésypèle est avant tout une maladie infectieuse à localisation cutanée et on pourra sans crainte instituer un traitement interne en faisant absorber par 24 heures 1 à 4 cachets à 0 gr. 20.

Le produit n'ayant aucune action irritante sur l'épithélium rénal ne reconnaît aucune contre-indication et peut rendre de grands services dans cette streptococcie.

Lèpre :

Nous relatons ici un extrait du compte rendu annuel de l'hôpital de lépreux de Pellantoengan, à Java (Tidj. v. ned. Indie, XXXVIII-4) :

« 1^{er} cas : P... à plusieurs reprises fut atteint ici de fièvre, qui commençait toujours par une anesthésie des mains. Cette fièvre résistait à la quinine et aux fébrifuges, mais fut enrayée aussitôt grâce à un traitement au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à la dose de 1 gramme.

2^e cas : Les ulcères des malades étaient d'abord soumis à un traitement externe, alternativement avec de l'onguent gris et du sublimé. Depuis un mois, on les traite avec du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium en poudre. Les résultats obtenus sont merveilleux.

3^e cas : Un cas d'inflammation de la cloison nasale et des cornets, avec un aspect rougeâtre, se rétablit après un traitement au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium.

4^e cas : L'indigène R... présentait un panaris au doigt. S'étant servi de drogues du pays, son mal empira. Il est ici depuis 5 jours et nous le soignons avec des compresses au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Son état s'est beaucoup amélioré et il est très possible qu'on ne doive pas lui faire l'amputation du doigt. »

Le rapporteur termine son compte rendu en disant : Je recommande vivement le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium pour l'avoir employé non seulement dans la lèpre, mais aussi dans d'autres maladies. J'ai arrêté immédiatement toutes les attaques de fièvre avec 1 gramme de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium par jour donné en plusieurs doses.

Le Dr. Müller, Directeur de l'Hôpital des Léproux, à Pellantoengan (Java), rapporte :

Un vieux lépreux javanais, soigné depuis longtemps déjà à l'hôpital, a été atteint, il y a quelques mois, de lèpre pulmonaire. Vu sa grande faiblesse, on dut lui administrer le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à la faible dose de 1 gramme. La fièvre cessa, la transpiration nocturne disparut, l'hémoptysie s'arrêta, l'expectoration diminua fortement et la percussion et l'auscultation donnèrent les meilleurs résultats.

Un jeune Indo-Européen, atteint d'une lèpre profonde, de plaies atones à la plante des pieds et chez qui on n'avait pu faire apparaître des granulations par aucun moyen, ni par l'iodoforme, ni par l'onguent gris, ni par le nitrate d'argent fut traité avec de la poudre de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium 1, poudre d'amidon 9. Quelques jours plus tard, les blessures commencèrent à se couvrir de granulations. On a toujours obtenu de bons résultats en employant des compresses trempées dans une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium de 1/1.000 à 1/15.000 pour le traitement des plaies torpides.

Dans un cas de catarrhe nasal lépreux, la guérison s'obtient rapidement à l'aide de lavages avec la solution au 1/1.000. »

Epidermomycoses :

Nous résumons ici un article paru dans la *Presse Médicale* du 12-1-1927, n° 4, sous la signature de MM. Lortat Jacob et Bidault.

Ces auteurs ont employé deux préparations magistrales à base de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium : une lotion et une crème.

Principales indications de ces préparations :

Les teignes glabres, le Kérion (les auteurs rapportent notamment un cas de kérion du sourcil à *microsporum felinum*).

Toutes les trychophyties de la face, du bras, du poignet ,etc...

Certaines épidermophyties rebelles aux autres traitements ont

guéri en 15 jours par des applications alternées de lotion et de crème.

Les auteurs font la double remarque suivante :

1° Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium amène la guérison de nombreuses épidermomycoses dont le parasite n'est que fort peu sensible « in vitro » à l'action de cet antiseptique. Il faut en déduire qu'il y a exaltation des moyens de défense cutanés.

2° L'action protectrice par imbibition du tissu cutané circonvoisin est nette. Le processus extensif des lésions se trouve rapidement circonscrit et enrayé.

Et ils concluent ainsi :

« L'inventaire des mycoses justiciables du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium n'est sans doute pas clos, des essais sont encore à entreprendre pour comparer en toute connaissance de cause sa valeur thérapeutique aux solutions iodées aujourd'hui classiques. Les modalités de son emploi sont à fixer, néanmoins il nous a paru utile de signaler dès à présent aux dermatologistes l'intérêt que présente ce nouveau composé chimique, dont l'action sur les champignons est scientifiquement si curieuse ».

Tuberculose cutanée (Lupus)

Dans les lésions tuberculeuses de la peau, soit antérieurement, soit postérieurement au traitement radiothérapique local, un auteur allemand (S. Bommer : Deutsche Médiz. Woch. N° 35 du 28-8-31) a comparé l'emploi du sulfate d'orthoxyquinoléine à celui de l'acide borique, l'un et l'autre employés en pansements humides.

Cet auteur conclut à la supériorité du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Il est bien moins irritant, bien plus actif. Les phénomènes inflammatoires disparaissent bien plus rapidement et l'épidermisation est plus précoce.

En aucun cas, cet auteur n'a relevé d'accidents, tout au plus y a-t-il chez de rares sujets une sensation de brûlure au moment

de l'application du pansement, sensation bien vite disparue et sans conséquences...

Au sujet du mode d'utilisation, il y a intérêt à employer des solutions en milieu chloruré sodique afin de réaliser l'isotonie. Celle-ci permet en effet au malade de mieux supporter les concentrations élevées des solutions.

L'auteur préconise l'emploi de la solution suivante :

Sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium, 1 gr. ; chlorure de sodium pur, 8 gr. 50 ; eau distillée q.s.p., 1.000 cc.

Mais il reconnaît que cette concentration est parfois trop élevée et chez certains malades sensibles, il a pu obtenir d'aussi bons résultats avec des solutions à 1/2.000, 1/4.000 et même moins.

Il conclut en reconnaissant au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium une action spécifique sur le nodule tuberculeux laquelle double l'action anti-inflammatoire et anti-infectieuse que nous avons déjà notée ailleurs.

d) *USAGES EN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE*

Angines et affections des amygdales.

Les gargarismes au moyen des solutions aqueuses de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à 1 pour 1.000 et 1 pour 2.000 constituent un traitement de choix de toutes les angines banales : érythémateuses ou pultacées. Ce produit en effet, n'a aucune action caustique ni irritative et il joint à cela de remarquables propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires. Il est même légèrement analgésique.

On pourrait également employer ce produit sous forme de collutoires au 1/50 ou 1/100 lorsqu'il y a des ulcérateins amygdaliennes et notamment dans l'angine fusospirillaire de Vincent. Mais il faut savoir qu'il n'est pas très soluble dans la glycérine et avoir la précaution de mettre assez d'eau distillée.

Cette thérapeutique a donné d'excellents résultats dans l'angine herpétique.

Dans les abcès de l'amygdale, de grands lavages au bock au moyen de la solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à 1 pour 1.000 ou 1 pour 2.000 ont parfois réussi à éviter l'intervention.

Signalons que dans la diphtérie les solutions à 1/1.000, ainsi que la poudre, rendent d'appréciables services dans la prophylaxie de cette affection.

Dans son traitement, outre la sérothérapie dont l'importance est primordiale, les mêmes solutions sont tout indiquées pour exercer localement leur influence qui est de hâter la décongestion et de favoriser l'expulsion des fausses membranes.

Le Dr. Antonio Penafiel, de Mexico, relate avoir soigné et guéri des diphtéries par cet unique moyen. Il comptait faire des injections de sérum de Roux, mais il n'eut pas à y recourir.

Affections du naso-pharynx.

Les propriétés désodorisantes du produit sont ici particulièrement utiles. Le professeur Fasano, de l'Université Royale de Naples (arch. It. dr. Med. e. chir.), obtient en 20 jours en moyenne la guérison de cas d'ozène et de rhinite chronique, même syphilitiques.

Le Docteur Montiel, de Maracaïbo (Vénézuéla), emploie avec succès le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium dans toutes les affections inflammatoires purulentes ou non du naso-pharynx.

Les affections syphilitiques et même tuberculeuses sont favorablement influencées et arrêtées dans leur évolution.

Sinusites :

Les propriétés astringentes, désodorisantes du produit jointes à son absence de causticité le font préférer aux autres antiseptiques dans les lavages, irrigations, bains que l'on peut être amené à prescrire dans le cas de sinusites.

Affections des oreilles, otites.

La solution à 1/1.000 est à recommander pour les lavages.

On peut, comme le recommande le professeur Rohrer, de l'Université de Zurich, utiliser dans l'antisepsie des cavités externe et moyenne de l'oreille soit les solutions aqueuses, soit les mèches de gaze imprégnées de ce produit.

Cela représente selon lui un progrès important dans un domaine particulièrement délicat.

d) USAGES EN OPHTHALMOLOGIE

Le Docteur Dunn, médecin oculiste de l'Hôpital West London à Londres, préconise l'emploi du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium en ophtalmologie.

Il emploie des solutions très diluées au 1/2.000, ce qui est possible à cause du grand pouvoir antiseptique du produit.

Dans les cas de conjonctivité banale ou grave, d'inflammation, de kératite interstitielle, etc., d'après lui, il faut opérer ainsi :

Si l'inflammation est due à la présence d'un corps étranger ou à une égratignure, on verse quelques gouttes de cocaïne sur la conjonctive ; on lave ensuite l'œil soigneusement avec une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à 1/2.000 jusqu'à ce qu'il soit parfaitement nettoyé. On introduit ensuite quelques gouttes d'atropine (5/5.000) dans l'œil, que l'on couvre avec une compresse au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Ce pansement est renouvelé matin et soir. Après le traitement avec de l'Eserine à 1/1.000 que l'on emploie avant tout, appliquer sur les paupières de l'œil malade une bonne compresse de gaze au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Il faut faire cette opération deux ou trois fois par jour et laisser chaque fois le pansement sur l'œil au moins une demi-heure. Pour les compresses chaudes, il vaudrait mieux ne pas employer de médicaments, car ceux-ci, comme l'atropine et la belladone, par exemple, agissent en sens in-

verse de l'Eserine et produisent de l'inflammation, cause de la douleur.

Le but de ces compresses est, il est vrai, l'application de la chaleur ; aussi se sert-on de préférence d'un antiseptique tel que le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium qui désinfecte, cicatrise et hâte la guérison de la lésion oculaire.

Dans les ophtalmies des nouveaux-né, préventivement et au besoin curativement, le Dr. Klamann (Allg. Med. Cent. Zeitung. N° 82) recommande l'emploi des solutions de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Les résultats s'avèrent supérieurs à ceux obtenus avec les antiseptiques usuels. De plus, ce produit n'est pas caustique, comme le sont : nitrate d'argent, phénol, sublimé, etc., etc...

Dans les cas d'inflammation des paupières :

Beddier et Tischer recommandent l'emploi de la formule suivante :

Sulfate neutre d'orthoxyquinoléine et de potasse, 0,10 ; poudre d'amidon, 10 ; vaseline 10.

e) USAGES EN STOMATOLOGIE

Hygiène de la cavité buccale.

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium devrait être incorporé à toutes les poudres ou pâtes dentifrices. C'est un antiseptique très énergique à la dose de 1/1.000 qui n'est ni toxique ni caustique. C'est un décongestionnement et un désodorisant puissant.

Nous avons nous-mêmes expérimenté ses propriétés antiseptiques aussi bien contre les bactéries et les levures que contre les spirilles. C'est dire que son emploi est la meilleure prophylaxie des pyorrhées alvéolo-dentaires et des stomatites ou gingivites.

Emploi curatif.

Après les extractions : l'emploi de la solution à 1/1.000 ou 1/2.000 amène la désinfection de la cavité, elle favorise la cicatrisation de la gencive et combat l'inflammation consécutive au traumatisme opératoire.

Dans les extractions de nerfs, le Dr. Poletti, de Pontremoli, conseille d'obturer provisoirement les canalicules préalablement remplis de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse.

Au bout de deux semaines, on peut procéder à l'obturation définitive, la cavité est absolument désinfectée et aucun accident n'est à craindre ultérieurement.

Les vérifications radiographiques ont montré un rétrécissement notable de la lumière des canaux. Dans certains cas même, ceux-ci avaient complètement disparu par régénération de la dentine.

Traitement de pyorrhées alvéolo-dentaires.

Bains de bouche fréquents avec la solution à 1 pour 1.000 ou 1 pour 2.000.

L'usage de pâtes, de poudres, renfermant 1/100 de sulfate neutre d'orthoxyquinoléine est également recommandable.

Gingivites, stomatites.

Les bains de bouche prolongés et souvent renouvelés avec la solution diluée donnent toujours d'excellents résultats.

Dans les cas où il y a ulcérations on a intérêt à les toucher avec une solution plus concentrée (1/10 à 1/100) et même avec la poudre elle-même. Il n'y a aucune inflammation et la cautérisation se fait plus rapidement.

Le processus est rapidement enrayé vu le pouvoir germicide du produit.

Phlegmons et abcès.

Souvent consécutifs à une dent cariée, une extraction septique

ou à al pose d'un appareil de prothèse sur une cavité insuffisamment désinfectée.

Dans une première phase, les irrigations et les bains avec la solution à 1/1.000 ou 1/2.000 amènent la sédation des phénomènes inflammatoires et douloureux. Parfois on obtient la récession complète du processus.

Si l'on intervient, il faudra ensuite panser en se servant de la poudre elle-même, ou bien de mèches de gaze qui en auront préalablement été imprégnées.

Toutes les fistules, toutes les suppurations, même propagées au maxillaire ou au sinus, tous les cas d'ostéomyélites, sont justifiables des lavages à la solution diluée et du tamponnement à la gaze médicamenteuse.

Le Docteur Sohler, de Hambourg, rapporte de nombreuses observations illustrant cette thérapeutique nouvelle.

f) *USAGES EN UROLOGIE*

Comme nous l'avons observé chez l'animal, le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium semble être sans action sur la cellule rénale elle-même. Il n'est pas toxique, pas plus qu'il ne l'est pour les autres protoplasmes de l'organisme, mais il ne semble pas avoir d'action stimulante sur son activité fonctionnelle. Ce n'est pas un diurétique.

Il sera utile en urologie comme désinfectant, cicatrisant, décongestif et aura sur beaucoup d'autres antiseptiques l'avantage de n'être ni caustique ni toxique.

Pyélites, pyélonéphrites colibacillaires ou autres. Le traitement par voie buccale (0 gr. 50 à 1 gr. par 24 heures) donne rapidement l'éclaircissement de l'urine, la virulence et la mobilité des germes diminuent et les signes généraux s'amendent. Le produit n'a aucune action toxique sur le rein, on pourra l'administrer même dans le cas où l'intégrité de cet organe serait douteuse.

Cystites.

Le traitement idéal est la combinaison de la thérapeutique buccale avec les lavages de vessie aux solutions diluées. On pourra également faire des instillations avec des solutions glycérinées concentrées.

On note rapidement la diminution du ténesme, de la polakyurie et de la pyurie.

Naturellement le traitement étiologique de l'affection est à instituer (se méfier toujours de la bacillose).

Urétrites blennorrhagiques.

On obtient des résultats excellents dans des cas de blennorrhagie en combinant le traitement local (lavages) avec l'ingestion « per os » de 0,50 à 1 gramme de médicament par 24 heures.

Le succès très grand remporté aux Etats-Unis par certaines pommades prophylactiques au calomel ou à l'argyrol pose le problème de la thérapeutique préventive de la blennorrhagie.

Il est logique de penser que le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium pourrait jouir de propriétés analogues étant donné son action antiseptique remarquable sur le gonocoque.

g) USAGES EN GYNECOLOGIE

Les solutions diluées (1 pour 1.000 ou 1 pour 2.000) se recommandent en gynécologie pour plusieurs raisons théoriques et pratiques que nous énumérons ici :

1° Pouvoir antiseptique considérable vis-à-vis des germes des voies génitales ;

2° Aucune action sur les cellules de l'organisme, donc aucune paralysie des moyens naturels de défense ;

3° Causticité absolument nulle vis-à-vis de la peau et des muqueuses ;

4° Pouvoir désodorisant remarquable ;

5° Pouvoir analgésique et notamment antiprurigineux ;

6° Les solutions, même concentrées, ne tachent ni la peau ni le linge.

Tous ces avantages justifient son emploi dans les cas où l'application de tampons dans la cavité vaginale est nécessaire pour diverses raisons, telles que fausses couches incomplètes, évacuation ou curetage de la matrice. On a constaté qu'un tampon stérilisé, imprégné d'une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à 1/2.000 préparée avec de l'eau stérilisée, ne prend aucune mauvaise odeur, après un séjour de 36 à 48 heures dans le vagin, même s'il est chargé de sang ou de pus, tandis que, avec de la seule gaze stérilisée, une forte odeur se fait déjà sentir au bout de vingt-quatre heures.

Les lavages de la matrice avec des solutions de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium rendent de grands services pour combattre les infections puerpérales localisées quand on juge utile d'entreprendre en dehors de la protéinothérapie ou de la vaccinothérapie spécifique, le traitement accessoire par des injections antiseptiques en se servant de la sonde à double courant. Dans ce cas en employant une solution tiède de 1 1/2 à 2 grammes de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium pour un litre d'eau, les sécrétions de la muqueuse utérine sont facilement détachées et évacuées, tandis que la solution, en pénétrant dans les tissus, agit non seulement comme bactéricide sur le processus septique, mais aussi comme fébrifuge.

L'infection est ainsi vigoureusement combattue. Bien entendu, il faut toujours se servir d'eau stérilisée.

Le docteur Fourcade, de Paris, a étudié l'action de ce produit sur les sécrétions vaginales. Il a pratiqué desensemencements suivis de mise en culture et examens microscopiques en série avant et après traitement.

Il a constaté la disparition des espèces virulentes pathogènes, les seules espèces restantes appartenant à la flore saprophyte banale.

Traitement des vaginites. — Dans les leucorrhées banales, l'emploi d'injections avec des solutions à 1 pour 1.000 ou 1 pour 2.000 est ici particulièrement précieux : à l'action antiseptique se joint l'action antiprurigineuse.

Lorsque les pertes sont gonococciques et qu'il y a vaginite granuleuse, le produit est tout aussi indiqué que dans le cas précédent.

Enfin il est un cas où le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est vraiment doué de propriétés spécifiques, c'est dans la vaginite à trichomonas. Cette affection extrêmement prurigineuse et d'évolution nettement chronique ne cède à aucune autre thérapeutique (Professeur Wurtz, clinique gynécologique de l'Université d'Erlangen).

Métrites.

a) Dans la *métrite cervicale*, on peut employer outre les lavages aux solutions diluées, les ovules, les attouchements avec des solutions concentrées, les applications locales de solutions glycinées ou de vaseline ou sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse.

b) *Endométrites simples* (aiguës ou chroniques).

Le Dr. Frieser, de Vienne, recommande l'emploi d'ovules au sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse en même temps qu'on procède à des injections intra-utérines avec la solution au 1/1.000 au moyen de la sonde à double courant.

c) *Endométrites hémorragiques.*

Le pouvoir astringent du produit en fait un hémostatique, ce qui, joint à ses propriétés déjà énumérées ci-dessus, l'indique très nettement dans ce cas particulier.

d) *Métrites parenchymateuses.*

Cette affection bénéficie des propriétés cicatrisantes remarquables du sulfate d'oxyquinoléine et de potassium ainsi que de son pouvoir légèrement léiotonique.

Suites opératoires septiques :

On observe dans ces cas là, des accidents tels que le retard de cicatrisation des plaies et sutures, l'écoulement de pertes souvent intarissables, enfin il peut éclater un véritable syndrome infectieux avec signes locaux et généraux graves.

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium se recommande à la dilution de 1/1.000 en lavage, tant par son pouvoir antiseptique considérable que par l'action heureuse qu'il exerce sur le processus de régénération et de cicatrisation.

h) *USAGES EN OBSTETRIQUE*

Nous avons vu quelles applications précieuses on a tiré en gynécologie de l'emploi du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium.

En obstétrique, ce produit est jusqu'ici peu employé en France. A l'étranger, il l'est bien davantage.

Les vétérinaires lui ont donné une place prépondérante dans tout ce qui touche à la parturition et aux suites de couches chez les animaux. On nous permettra au début de ce paragraphe de faire une courte digression et de résumer brièvement les principales indications qu'ils lui reconnaissent dans les pratiques de leur art.

a) *Des études pharmacologiques* faites sur l'utérus isolé de la vache en 1930 par les docteurs Graf et Strasser (Berliner Tier Arzt Wochenschrift du 7 mars 1930), montrent que l'action est faiblement dynamique et surtout dépressive.

b) *Dans les cas de rétention de l'arrière faix*, la poudre de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse exerce une action excitante légère sur l'utérus en même temps il y a désinfection et stimulation des moyens de défense.

c) *Dans les suites septiques de couches*, les grands lavages sont de rigueur et amènent en général la cessation des phénomènes infectieux.

Les objections qui ont été faites à l'emploi du produit en obstétrique humaine sont de deux sortes.

Le premier groupe vise tous les antiseptiques en général :

Par suite d'une interprétation étroite et trop absolue des travaux si remarquables de Pasteur et Lister, on avait abusé des antiseptiques.

Raisonnant sur les données expérimentales et y appliquant leur sens critique averti, les cliniciens ne tardèrent pas à mettre en lumière cette exagération manifeste.

On s'aperçut que les antiseptiques ne tuent pas seulement les microbes et que la plupart d'entre eux, toxiques et caustiques, lèsent la cellule elle aussi et paralysent les moyens de défense de l'organisme.

Dans beaucoup de cas, ils sont donc plus nuisibles qu'utiles et l'on constate aujourd'hui dans la plupart des maternités parisiennes que la coutume des injections à répétition chez les parturientes est définitivement périmée. Certains accoucheurs même, les ont proscrites complètement dans les cas normaux évidemment.

Ces remarques sont fort judicieuses et les nouvelles pratiques obstétricales semblent excellentes, mais nous nous permettons d'attirer l'attention sur ce point, que le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est un antiseptique puissant qui n'est ni toxique ni caustique, et que, comme cela a été montré expérimentalement, il n'entrave en rien le métabolisme cellulaire normal et laisse à l'organisme ses moyens de défense.

Il n'y a donc pas lieu d'avoir à son égard la prévention que l'on a vis-à-vis de substances telles que l'iode, le sublimé, le chlore, etc., etc.

D'autre part, des travaux récents ont remis la chimiothérapie en honneur dans le traitement des septicémies puerpérales et autres, les solutions de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potas-

sium déjà employées avec succès en médecine vétérinaire trouveront peut-être là une application judicieuse.

L'autre objection vise spécialement le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse auquel on a reproché sa parenté chimique avec la quinine qui est regardée comme abortive.

Nous nous bornerons à dire que la parenté chimique est relativement lointaine (communauté du noyau quinoléique) et qu'il est impossible de tirer des déductions aussi précises de considérations purement théoriques.

D'ailleurs la pratique et l'expérimentation tant chez l'animal que dans le genre humain montrent qu'il n'en est rien (étude pharmacodynamique sur l'action comparée sur la matrice isolée de la vache de la quinine et le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium faite par des vétérinaires allemands déjà cités ci-dessus).

CHAPITRE VI

APPLICATION A L'HYGIÈNE ET A LA MÉDECINE PRÉVENTIVE

En France, les applications du sulfate double d'oxyquinoléine et de potassium sont à peu près nulles à l'heure actuelle dans toutes les branches de l'hygiène.

Il serait certainement judicieux d'avoir recours à lui en bien des cas et cela découle de ses propriétés déjà mentionnées précédemment. Nous allons ici insister particulièrement sur quelques points très importants.

1° SA VALEUR EN TANT QU'ANTISEPTIQUE

Elle est considérable : Nous venons de voir dans un chapitre précédent que la plupart des germes usuels ne peuvent vivre dans un milieu qui en renferme 1/100.000.

Les germes tels que le subtilis, le prodigissus, le proteus sont dans l'impossibilité de se développer à des concentrations supérieures à 1/5.000.

Les bacilles hydriques (colibacille, Eberth, Para A et para B) les dyssentériques sont arrêtés dans leur développement par des taux de 1/30.000 environ. Cela est énorme quand on songe que l'acide phénique au taux de 1 pour 1.000 n'empêche pas la proli-

fération du colibacille (cela est mis en pratique par Vincent dans les analyses bactériologiques de l'eau).

Les bacilles pathogènes, diphtérique, choléra, peste, charbon, pneumocoque, bacille de Koch, etc., ne peuvent résister à des concentrations de 1/50.000 à 1/100.000.

Le pouvoir antiseptique n'est pas moindre vis-à-vis des champignons et des protozoaires pathogènes (spirochètes, trypanosomes, amibes).

Mais on nous objectera sans doute ceci : le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse est loin de jouir d'un pouvoir bactéricide absolu aussi considérable.

En effet, il faut des solutions relativement concentrées (1/100) et des temps de contact de l'ordre de 1 ou plusieurs heures pour amener la mort de la plupart des bactéries pathogènes.

Nous répondrons qu'à quelques exceptions près, il en est de même de la plupart des antiseptiques usuels et que l'antiseptie totale est bien rarement réalisée. A ce sujet d'ailleurs, il convient de citer l'opinion du Dr. Klien, de l'hôpital Saint-Bartolomew de Londres, qui s'exprime ainsi :

« J'ai constaté dans des études comparatives sur le pouvoir microbicide des divers antiseptiques, qu'une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à 1/150 détruit complètement, en cinq minutes, le staphylocoque doré ou le colibacille, tandis que le phénol ne donne les mêmes résultats, dans le même temps, qu'avec une solution à 5/100.

« On peut à peine employer convenablement une solution d'acide phénique au 5/100, en raison de son influence désagréable sur les tissus des plaies et sur la peau ; une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium même à 1/100 est tout à fait inoffensive.

« Les bacilles du charbon peuvent séjourner pendant quarante heures dans une solution d'acide phénique à 6/100 sans que leur

vitalité soit compromise, tandis qu'une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à 1/100 les détruit en cinq minutes. »

Ce qui importe, c'est moins la mort protoplasmique du germe que sa mise hors d'état de nuire. Or, celle-ci est réalisée pour des concentrations infimes. Si on compare le pouvoir antiseptique des corps usuels à celui du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse, l'avantage reste toujours à ce dernier.

D'ailleurs, ce que l'on doit exiger d'un antiseptique ce n'est pas seulement son pouvoir germicide brutal, mais un ensemble bien défini de qualités que le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium possède et que nous énumérons sommairement :

a) *Cet antiseptique ne coagule pas les albumines*, c'est là un avantage considérable sur l'acide phénique, le sublimé et le formol. Ces substances, en effet, ont cet inconvénient majeur et de ce fait leur emploi est impossible dans un grand nombre de cas : notamment pour la désinfection des crachats et expectorations dont l'importance est si considérable en hygiène.

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est sans action sur les cellules animales ou végétales, il ne modifie en rien la perméabilité de leurs parois. Il sera donc d'une diffusion facile et rapide dans tous les milieux.

b) *Il n'est pas caustique*.

Même à des concentrations fort élevées et bien supérieures aux besoins de la pratique de l'hygiène, il ne donne pas de phénomènes locaux, ni de réactions générales. On pourra sans crainte y recourir pour la désinfection des parties externes de l'organisme et même des cavités naturelles. Les muqueuses les plus sensibles n'ont rien à redouter de son action. On ne peut guère en dire autant des solutions de sublimé ou acide phénique.

c) *Il n'est pas toxique*.

Nous avons longuement étudié sa toxicité chez divers animaux

et chez l'homme. Celui-ci peut impunément en absorber les doses de l'ordre de plusieurs grammes ce qui interdit pratiquement toute possibilité d'accident.

Ce serait un grand progrès que de pouvoir le substituer aux antiseptiques usuels qui ont déjà amené tant d'accidents mortels volontaires ou fortuits.

d) *Il est très facilement soluble dans l'eau.*

La solubilité est extrême : les solutions au 1/20 ou 1/50 se font d'une façon pratiquement instantanée. La solution obtenue est colorée en jaune si elle est concentrée, mais elle ne tache ni les mains ni le linge d'une façon durable. Elle n'est pas corrosive et n'altère pas les objets.

e) *Il est d'odeur relativement légère.*

Son odeur, quoique faible, n'en est pas moins nette et persistante. Avec des solutions diluées (au 1/1.000 ou au 1/2.000), elle est pratiquement nulle. En tous cas, elle est loin de l'odeur si désagréable de l'acide phénique ou du crésyl qui ont rendus si tristement célèbre l'atmosphère des hôpitaux, des casernes, et autres locaux collectifs.

f) *Il jouit d'un pouvoir désodorisant considérable.*

Nous avons personnellement fait des essais sur les matières suivantes :

- a) Lait ;
- c) Viande de cheval ;
- b) Sang et débris viscéraux ;
- d) Purée de pommes de terre.

Nous avons essayé diverses concentrations et observé le phénomène durant un nombre croissant de jours. Nous sommes arrivés à cette conclusion que : une solution de 1/500 est absolument désodorisante, quel que soit le produit.

g) *Il est pratiquement inaltérable.*

Il est facile à mettre en comprimés qui sous un très faible volume représentent un potentiel antiseptique considérable. De plus, ces comprimés sont de conservation indéfinie et ne craignent pas l'action des températures élevées comme cela peut se produire dans les régions tropicales.

Au point de vue de sa résistance à l'humidité, le produit n'est pas hygroscopique et se conserve bien.

h) *Enfin, il est bon marché.*

C'est là un point intéressant pour l'hygiéniste surtout. Les besoins collectifs sont considérables, désinfection sous toutes ses formes, solution prophylactiques, etc., et à notre époque il est indispensable de n'être pas gêné dans l'exercice de son emploi par des considérations budgétaires, qu'elles soient d'ordre particulier ou public.

RESUME

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium réunit un ensemble d'avantages aussi variés que nombreux et importants. Et ce n'est pas trop dire que d'affirmer qu'il doit détrôner les autres antiseptiques auxquels il ne le cède en rien et sur aucun point.

II - ETUDE DE SES PRINCIPALES APPLICATIONS

a) LA DESINFECTION

Il ne faudrait peut-être pas exagérer le rôle de la désinfection, mais il faut reconnaître néanmoins les services énormes qu'elle a rendus dans la lutte contre les maladies infectieuses.

La lecture des statistiques ayant trait tant à la morbidité qu'à la mortalité dans les grandes villes est éloquente à cet égard et les améliorations réalisées sont à mettre bien plus sur le compte des progrès de la prophylaxie (dont la désinfection) que sur ceux de la thérapeutique.

D'ailleurs l'art VII de la loi du 15 février 1902 l'institue officiellement et l'impose formellement dans tous les cas de maladies contagieuses à déclaration obligatoire visées par les articles IV et V de la présente loi.

Jusqu'ici la désinfection est opérée soit par les vapeurs gazeuses (formol ou anhydride sulfureux) soit par passage aux étuves des objets qui y résistent, soit enfin par pulvérisation de solutions de sublimé sur les murs, les planchers, les plafonds, les meubles, etc.

Nous préconisons le remplacement des solutions de sublimé par des solutions au 1/1.000 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium. Nous ne reviendrons pas sur les avantages que présente ce produit sur le sublimé : nous nous y sommes suffisamment étendu, au paragraphe précédent pour n'avoir pas à y revenir. Notons que la solution pourra être utilisée exactement comme celle de sublimé, le produit n'ayant pas d'action corrosive notable sur les métaux. Les solutions restent limpides et stables et ne risquent pas de boucher les appareils.

Mais à côté de cette désinfection que nous pourrions appeler désinfection majeure ou générale, il existe une foule d'opérations de moins vaste envergure mais d'utilité réelle.

Dans les hôpitaux ou les cliniques, on conserve une foule d'objets, soit au sein de récipients riches en vapeur de formol, soit à l'intérieur de solutions antiseptiques telles que celles de sublimé, cyanure de mercure, etc.

Toutes ces solutions caustiques et toxiques pourront avantageusement être remplacées par celles de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium à des taux variant entre 1/100 et 1/1.000 (1/1.000 représente la concentration optima).

On pourra ainsi conserver les thermomètres, les canules, les sondes et même les gants de caoutchouc.

Car ce produit n'exerce aucune action nocive sur cette précieuse substance. Il ne l'attaque pas et ne nuit en rien ni à sa

solidité ni à son élasticité, ni à sa souplesse. Il exerce même une influence bienfaisante sur lui puisqu'actuellement on en incorpore une faible quantité aux gommes et aux latex pour assurer leur conservation (Med. Centr. Rubber Stat. T. 18, p. 10.831, année 1932).

Pour terminer ce paragraphe, nous citerons la formule d'un mélange employé en pulvérisation pour la désinfection des salles dans les hôpitaux aux Etats-Unis. Ce mélange est le suivant :

Essence de thérébentine	0,25
Alcool	125
Essence d'eucalyptus	200
Géranium	250
Sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse. ...	250

b) *ISOLEMENT A DOMICILE*

Il est parfois difficile d'envoyer un malade à l'hôpital des contagieux. Le médecin est souvent obligé de concilier les nécessités rigoureuses de la prophylaxie avec les devoirs d'humanité et le respect de scrupules peut-être exagérés mais impérieux.

Le malade isolé à domicile sera placé sous un dôme constitué par de la gaze fréquemment aspergée avec de la solution diluée à 1/1.000. De même, la pièce sera fréquemment désinfectée par pulvérisations de solution analogue à celle formulée ci-dessus ou plus simple (1/1.000). Méthode de Milne.

A l'entrée de la pièce, outre les blouses réglementaires, sera placée en permanence une cuvette contenant une solution à 1 pour 1.000 de sulfate double d'oxyquinéoline et de potassium pour le lavage des mains.

Une solution d'égale concentration sera aussi à la disposition des visiteurs en vue de la pratique du gargarisme.

Les excreta, les selles, etc., seront désinfectés au moyen de la solution concentrée au 1/100 ou au 1/500. Cette solution garnira le crachoir.

Enfin, il pourra être bon dans certains cas d'immerger le linge du malade dans une bassine renfermant la solution diluée à 1 pour 1.000 ou à 1 pour 2.000. Nous recommandons ceci toutes les fois qu'il sera difficile de faire désinfecter le linge aussi souvent qu'il serait utile.

c) *PROPHYLAXIE DES MALADIES INFECTIEUSES* (MESURES INDIVIDUELLES)

Outre les soins individuels pour le malade et les gens sains qui l'environnent, il est une question capitale souvent très délicate, c'est la stérilisation des porteurs de germes. À ce point de vue nous allons faire trois catégories.

a) *Le virus siège dans le rhino-pharynx.* C'est le cas des affections suivantes : coqueluche, rougeole, scarlatine, oreillons, méningite cérébrospinale, poliomyélite, diphtérie.

En pratique, c'est la diphtérie qui donne le plus grand nombre de porteurs de germes. Que ces porteurs de germes soient « sains » ou que ce soient d'anciens malades, le traitement prophylactique est le même.

Il consiste en gargarismes avec la solution à 1 pour 1.000, pulvérisations nasales avec la même solution.

MM. Lisbonne, Devèze et Mlle Labraque ont publié en 1930, à la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen (séance du 17 janvier), un mémoire ayant trait au traitement des porteurs de germes diphtériques par l'oxyquinoléine.

La disparition des bacilles de Loepler fut obtenue en 4 à 10 jours.

Dans une thèse de Montpellier (1935), A. Gayraud rapporte les essais précédents et y ajoute ses propres travaux. Il emploie des

mélanges oxyquinoléino-bismuthique à 1 et 2 % de sulfate d'oxyquinoléine.

Il note que ces insufflations ne sont pas douloureuses et il rapporte la statistique suivante :

Bons résultats (stérilisation en 6 à 8 jours)	81,1 %
Résultats intermédiaires	16,2 %
Echecs	2,7 %

alors que les moyens classiques n'offrent que de 46 à 61 % de bons résultats.

b) *Le virus siège dans les voies digestives* et s'élimine par les matières fécales.

C'est le cas de toutes les affections à germes hydriques ou dysentériques : typhoïde et paratyphoïdes, dyssenterie bacillaire.

Les anciens typhiques peuvent rester pendant de nombreuses années porteurs de germes à leur insu et on a pu citer le cas de tel garçon pâtissier qui put provoquer une véritable épidémie dans un quartier de Paris. . .

Ces porteurs de germes devront prendre un certain nombre de précautions et notamment se laver les mains avec la solution à 1 pour 1.000 après chaque exonération.

Dans ces cas-là, le bacille est souvent réfugié dans la vésicule biliaire qui est le véritable réservoir de virus. . .

Or, nous savons qu'une partie du sulfate d'oxyquinoléine ingérée par voie buccale s'élimine par la bile. Comme d'autre part son action sur le bacille d'Eberth est remarquable, il y aurait peut-être lieu de traiter ces porteurs de germes par une thérapeutique interne en même temps qu'on les astreindrait aux mesures ci-dessus énumérées.

La désinfection des selles est classiquement effectuée par le chlorure de chaux ou le sulfate de cuivre (solution à raison de 50 gr. par litre). Il est certain qu'on pourrait aussi bien la réaliser au moyen d'une solution à 1 % de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium qui coûte moins cher (il en faut beaucoup moins), est aussi actif, sinon plus et est plus désodorisant.

Cette désinfection de selles déjà si importante chez nous revêt une grande importance dans les pays tropicaux, foyers épidémiques ou endémiques soit du choléra, soit des dysenteries, bacillaire ou amibienne.

c) *Prophylaxie spéciale à la tuberculose et aux affections contagieuses des voies pulmonaires :*

Ce qui prime ici, c'est la désinfection des crachats. Or, dans la tuberculose, ils sont fortement albumineux (albumino-réaction fortement positive). On ne peut donc songer à employer des substances coagulant l'albumine telles que le sublimé ou l'acide phénique. La solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potasse est ici tout indiquée, tant grâce à sa haute valeur antiseptique qu'à ses propriétés de pénétration et de rapide diffusion à travers toute la masse du crachat. On l'emploiera au taux de 1/100, 1/500 ou 1/1.000.

Il serait également souhaitable que les mouchoirs fussent mis à tremper dans une solution au 1/1.000 en attendant le lavage, une telle solution n'ayant aucun pouvoir fixateur vis-à-vis des taches de sang ou autres et n'abîmant pas le linge.

De même la vaisselle du tuberculeux pourrait avant lavage subir un trempage préalable dans cette solution.

Enfin, si on a des doutes sur l'emploi judicieux du crachoir par le malade, il sera bon de lessiver fréquemment le parquet qui peut être souillé d'expectorations et, après lessivage de pratiquer des pulvérisations au moyen d'un appareil à cet usage.

d) *LA STÉRILISATION DES EAUX POTABLES*

Si on compare le pouvoir antiseptique du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium aux antiseptiques classiquement utilisés dans la purification chimique des eaux : iode, permanganate, chlore, on peut en déduire que des quantités infinitésimales seraient suffisantes pour désinfecter une eau souillée et la rendre buvable.

Nous avons vu qu'à 1/100.000 ou 1/200.000 l'action est intense

sur la plupart des germes pathogènes dont le développement est enrayé.

Nous continuons nos travaux sur cette question et nous cherchons notamment le moyen de neutraliser le produit au sein de l'eau, car il lui donne néanmoins une certaine odeur. L'avantage qui conserve à ce point de vue la solution de Lugol préconisée par M. le Professeur Tanon, c'est de posséder un antidote parfait dans l'hyposulfite de soude.

Toutefois, pour les coloniaux qui au cours de leurs tournées dans la brousse peuvent être amenés à consommer des eaux douteuses, il peut être intéressant en dépit de la légère odeur, d'additionner celle-ci d'une pincée légère de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium (quelques milligrammes par litre suffisent avec 20 minutes de contact).

e) *LA CONSERVATION DES DENREES ALIMENTAIRES*

L'emploi d'antiseptiques sous toutes leurs formes et à quelque dose que ce soit est rigoureusement interdit en France pour la conservation des matières destinées à l'alimentation.

Cette règle est peut-être exagérée. Tous les pays étrangers ne l'adoptent pas. Il est certain que des antiseptiques comme le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium qui ont une valeur germicide élevée sans être ni caustiques, ni toxiques, qui inhibent les ferments sans les détruire, qui respectent la plupart des vitamines pourraient avoir des applications très intéressantes.

Nous citons à ce sujet l'opinion du docteur Enoch, de Hambourg, qui a fait des essais sur la bière.

« J'ai conservé à titre d'essai, la bière, si sensible aux fermentations, avec du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium en solution à 1/50.000, c'est-à-dire 2 grammes par hectolitre.

« J'en ai fait l'expérience sur presque toutes les bières de Hambourg. Les bouteilles étaient débouchées et on prélevait sur chacune une petite quantité de liquide pour en faire l'examen bactériologi-

que, lequel, sans exception, donnait un résultat positif, c'est-à-dire prouvait la présence d'un grand nombre de germes viables dans chaque sorte de bière.

J'introduisais dans chaque bouteille 0,20/1.000 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium (celui-ci se dissout immédiatement dans un peu d'eau) et je bouchai les bouteilles au moyen d'un peu d'ouate pour éviter l'entrée de la poussière puis je les portais, en même temps que les flacons non additionnés de sulfate d'orthoxyquinoléine et de potassium ouverts et refermés de même au moyen d'un tampon d'ouate, dans une étuve à 37° centigrades.

« Je laissais cette température agir sur la bière pendant 4 semaines. Le résultat fut des plus déplorables. Toute la bière des flacons de contrôle était gâtée, moisie, acide et trouble, tandis que les bouteilles additionnées de 0,20/1.000 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium étaient demeurées absolument claires, limpides et inaltérées. La bière était donc telle qu'au début, après avoir été soumise pendant 4 semaines à une température de 37° C. Des essais de culture faits avec la bière de ces bouteilles donnèrent des résultats négatifs. Tous les germes qui avaient altéré le liquide des flacons témoins se trouvaient détruits et la bière était dépourvue de tout germe. »

« C'est là un résultat qui surpasse toute attente. Et nous ajoutons que l'odeur de l'antiseptique est ici absolument inappréciable ».

f) *LA CONSERVATION DES SERUMS THERAPEUTIQUES*

Le premier essai est dû au regretté Professeur Nicolle qui, en 1914, alors qu'il était Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, eut l'idée de recourir à ce procédé.

Il est très intéressant et actuellement employé dans tous les Instituts coloniaux et autres.

En 1920, il fut employé avec succès à la dose de 0 gr. 2 par litre de sérum par Nicolas et Rinjard au Centre sérumigène de Bruxelles.

En 1923, d'après le Docteur-Vétérinaire Malfray, il est employé

aux lieu et place de l'acide phénique pour la conservation du sérum contre la peste bovine au Laboratoire de sérothérapie de Bamako (Soudan).

Ses avantages considérables viennent de son action nulle vis-à-vis des albumines et de son pouvoir antiseptique très élevé, vis-à-vis de la plupart des germes. A l'égard du bacillus subtilis, si gênant sous le climat tropical, il a une action bien supérieure à l'acide phénique qui ne peut en aucun cas soutenir la comparaison.

Nous relatons ici l'opinion du Docteur Feierabend, de Prague, qui s'exprime ainsi :

« Nous avons commencé à la fin de 1926 d'additionner nos sérums de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium dans la proportion de 1/1.000 pour obtenir leur conservation, au lieu de chloroforme. Au bout d'un an, nous avons constaté que les sérums ainsi traités présentaient beaucoup moins de sédiment, tant au fond (globuline) qu'en surface (cholestérine) et qu'il se formait plus tard. Comme les sérums ont pris une teinte plus foncée, au bout d'un an, sous l'action du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium, nous avons ramené la concentration de la solution de 1/1.000 à 1/2.000. Actuellement, nous préparons ainsi tous nos sérums actifs.

g) CONSERVATION DES MEDICAMENTS

Le problème est surtout colonial, mais il intéresse aussi les pays européens.

Certains sucs, certains extraits, certains sirops, particulièrement fermentescibles et altérables pourraient être longtemps conservés sans modification aucune de leur valeur thérapeutique, par des doses infinitésimales de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium.

Beaucoup de médicaments réservés à l'usage externe pourraient eux aussi bénéficier de ce mode de conservation. Le taux serait celui employé pour les sérums ou même inférieur (à 1/100.000 il y a gêne notable dans le développement de la plupart des germes saprophytes ou pathogènes).

h) HYGIENE URBAINE

Hygiène collective

La désinfection faite actuellement à l'aide de la solution phéniquée ou crésylée dans tous les lieux publics tels que stations de métro, salles d'attente diverses, transports en commun, etc., pourrait être faite à l'aide de la solution à 1/1.000 de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium, dont le grand avantage est, outre le faible prix de revient, l'absence d'odeur désagréable.

La désinfection des piscines, si difficile à réaliser et qui est, la plupart du temps pratiquement inexistante dans les villes de notre pays, pourrait, elle aussi, bénéficier des propriétés remarquables d'un corps qui au 1/100.000 s'oppose au développement de la plupart des bactéries pathogènes.

En outre, son manque de causticité le ferait apprécier des usagers qui se plaignent tant de l'hypochlorité rendue par eux responsable de conjonctivites et autres désagréments.

Hygiène privée et familiale

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est largement utilisé en Allemagne pour les besoins domestiques.

Dans sa science économique pour Ecoles supérieures de jeunes filles, le Dr. Eppler, après avoir exposé les moyens usuels de désinfection, conclut de la façon suivante :

« Pour l'usage privé, le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est un excellent agent de désinfection, il est supérieur à tous les produits toxiques et il est bien plus efficace que l'acide phénique. En raison de son action inoffensive, on peut l'ajouter sans crainte à l'eau des bains et l'employer pour se laver la tête, se rincer la bouche, se gargariser, se doucher le nez, etc. Souvent les médecins en prescrivent de petites quantités pour l'usage interne. Il n'a pas d'équivalent comme moyen de désinfection et ne devrait manquer dans aucune famille, d'autant plus qu'il est peu coûteux. Si une maladie se déclare, on peut sans aucun danger, laver la chambre, nettoyer

les meubles et les ustensiles, désinfecter les excréta, etc., avec une solution de sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium et si l'on s'en sert couramment lorsqu'on est en bonne santé, pour le lavage, les bains, le nettoyage des chambres, on écarte bien des maladies, aussi peut-on le désigner comme un des meilleurs remèdes domestiques. »

i) *HYGIENE RURALE*

Son importance sociale est capitale.

En effet, la majeure partie de nos aliments provient de la ferme et est manipulée par ses habitants. Le lait, le beurre, les œufs, le fromage, proviennent soit des animaux à l'étable, soit de ceux de la basse-cour.

L'état sanitaire du cheptel influera donc profondément sur le nôtre et cela de deux façons.

1° Soit que les animaux puissent nous transmettre directement un certain nombre de maladies infectieuses dont la plus commune est la fièvre ondulante qui commence à se répandre d'une façon inquiétante. Citons encore la tuberculose, certaines affections mycosiques ou parasitaires, etc.

2° Soit indirectement du fait que des animaux mal portants ne nous fournissent que des produits médiocres, impropres à assurer une alimentation normale.

Hygiène des habitants.

Elle est ici ce qu'elle doit être en ville et nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons déjà dit.

Hygiène des locaux.

Nous étudierons plus spécialement l'hygiène des étables, les litières seront désinfectées au moyen de la solution à 1 pour 1.000.

Quant aux murs et aux parois des box individuels des ani-

maux, ils seront bi-quotidiennement aspergés au moyen d'un pulvérisateur garni de la même solution.

Un procédé particulièrement élégant consiste à incorporer le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium dans les peintures employées à enduire les parois de la ferme ou de l'étable.

De telles peintures peuvent d'ailleurs être employées au revêtement intérieur dans les sanatoria (Bulletin de l'Académie de Médecine du 28-3-33).

Prophylaxie vétérinaire.

Notre rôle n'est pas d'entrer ici dans le détail des applications du sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium en médecine vétérinaire tant préventive que curative.

Cet emploi est considérable à l'étranger et même en France. L'expérience a confirmé les prévisions de la théorie et il faut souhaiter qu'une place de plus en plus large lui sera accordée dans la prophylaxie des maladies contagieuses et épidémiques chez les animaux.

Ce qui intéresse l'hygiéniste, c'est le fait suivant : un animal traité par le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium fournit une viande saine : le produit s'éliminant entièrement par le rein et la bile sans accumulation aucune dans le tissu musculaire.

De même le lait produit par une femelle traitée par ce produit pour cause obstétricale ou autre, n'en renferme pas la moindre trace.

Il en est de même pour les œufs pondus par des animaux qui reçoivent à titre prophylactique une alimentation oxyquinoléinée.

CONCLUSIONS

Nous avons au cours de ce travail étudié un produit chimique qui se rattache à la grande famille des quinoléines.

Le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est un corps bien défini et stable, caractérisé par des constantes physico-chimiques précises. Il est extrêmement soluble dans l'eau en fournissant des solutions qui, même diluées, sont inaltérables.

L'obtention de ce produit à l'état pur, exempt d'isomères, est parfaitement au point si une technique judicieuse est employée. Dans ces conditions, le thérapeute peut être assuré d'avoir toujours un produit identique constamment semblable à lui-même et de propriétés rigoureusement invariables.

Il ressort de l'étude expérimentale faite par nous que :

In vitro, son pouvoir antiseptique est considérable à l'égard de la plupart des germes pathogènes. Nous avons vu qu'il agit sur eux moins par une action germicide brutale que par un processus inhibiteur et infertilisant.

In vitro, son pouvoir antiseptique est considérable à l'égard de une action bienfaisante sur la cellule qui n'est ni altérée, ni paralysée, comme avec les autres antiseptiques. Bien plus, grâce à un processus dont le développement nous échappe encore, il exerce une action manifeste sur le terrain et est un puissant stimulateur des moyens de défense de l'organisme : l'action anti-infectieuse est donc double, à la fois offensive et défensive.

Nous avons aussi étudié l'action de ce produit chez les ani-

maux de laboratoire, tant au point de vue physiologique que toxicologique.

Même par voie intraveineuse, des doses relativement considérables n'amènent aucun trouble des grandes fonctions vitales : respiration, circulation, élimination, comme en témoignent nos tracés et graphiques.

L'étude de l'hématologie chez le cobaye n'a décelé aucune réaction sensible chez cet animal.

On peut donc en déduire que le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium est un corps pratiquement dépourvu de toxicité.

Le rôle considérable qu'il exerce sur la stimulation des moyens de défense, joint à son pouvoir anti-infectieux, le destinent à être de plus en plus employé par la voie buccale soit comme fébrifuge, soit comme désinfectant et antiseptique interne. A retenir en outre son action spécifique sur tous les syndromes gastro-intestinaux et notamment les redoutables dysenteries bacillaire et amibienne.

La voie intraveineuse si commode et si active doit être employée. A une époque où la chimiothérapie des maladies infectieuses prend une place de plus en plus considérable, le sulfate double d'orthoxyquinoléine et de potassium doit être largement utilisé. D'ailleurs les vétérinaires américains et allemands ont publié une abondante littérature sur ce sujet et il est permis de supposer que le succès sera le même en médecine humaine.

Nous commençons seulement, dans notre pays, à l'utiliser pour l'usage externe et il est certain qu'il arrivera à détrôner les autres antiseptiques sur lesquels il a l'avantage de n'être ni caustique, ni toxique, tout en ayant une efficacité plus grande et un pouvoir cicatrisant remarquable.

Nous nous bornons à citer les plus importantes de ses applications dans ce vaste domaine.

Pansements des plaies souillées et infectées.

Brûlures au premier et deuxième degré : il donne une épidermisation très précoce et une bonne cicatrisation.

Ulcères variqueux dont il abrège l'évolution torpide.

Ulcères tropicaux.

Piqûres d'insectes.

En dermatologie, il donne des résultats remarquables, notamment dans l'eczéma, car il n'est pas caustique et possède des propriétés anti-infectieuses et anti-prurigineuses marquées.

Dans le traitement des mycoses, des tuberculoses cutanées, il semble devoir se substituer avantageusement à l'iode.

Il a donné des résultats très satisfaisants dans la lèpre.

Les spécialistes (oto-rhino-laryngologistes, dentistes, ophtalmologistes) se montrent très satisfaits de cet antiseptique et de nombreuses observations corroborent cette opinion.

Citons ses qualités remarquables dans la prophylaxie de la diphtérie, étudiées par M. le Professeur Lisbonne, de Montpellier.

En urologie, son action externe (décongestion, désinfection) est complétée par sa haute valeur antiseptique par voie buccale.

En gynécologie et obstétrique, son emploi s'impose de plus en plus à cause de ses propriétés antiseptiques élevées, de son pouvoir décongestionnant, cicatrisant, désodorisant.

Il est le seul traitement de certaines affections telles que la vaginite à trichomonas.

En hygiène et médecine préventive, nous nous sommes efforcés de montrer quel précieux parti on peut tirer d'un antiseptique atoxique, non caustique, ne coagulant pas les matières albumineuses et dont le prix de revient est très faible surtout si on considère les minimas quantités nécessaires.

Nous avons étudié comment, dans la désinfection il peut se substituer aux antiseptiques déjà utilisés sur lesquels il possède tous

les avantages alors qu'eux n'en ont aucun sur lui. Nous nous sommes attachés à son application à la méthode de Milne.

Après avoir montré son importance dans la conservation des sérums, des médicaments, nous avons étudié quel parti, on pourra peut-être en tirer un jour dans le délicat problème des eaux potables et des aliments.

Nous avons terminé enfin par ses applications à l'hygiène urbaine et rurale.

En résumé, l'étude expérimentale et clinique de ce produit permet de considérer qu'il constitue un apport intéressant dans l'arsenal de la chimiothérapie moderne.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de Thèse,
Prof. L. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

PARTIE CHIMIQUE ET GÉNÉRALE

BÉHAL. — Traité de chimie organique.

LEBEAU et COURTOIS. — Précis de pharmacie chimique.

BEILSTEIN. — Handbuch der Organische Chemie. Tomes IV et V.

Berichte der deutschen chemische gesellschaft.

Tome 14 : pages 443-1.366.

Tome 15 : pages 683-893.

Tome 16 : pages 712-720.

Tome 30 : page 2420.

Brevets allemands N^{os} 14.976 - 73.117 - 78.880 - 187.943 - 187.869 - 283.334.

Brevets anglais N^{os} 198.462 - 320.545 - 388.08.

Brevet américain N^o 1.485.380 du 4-3-1924.

Bulletin de la Société Chimique de France, tome 47, page 227.

Journal de Pharmacie et de chimie, 16 mai 1930. 8^e série. T. II, p. 484.

Chemische Central Blatt. 1931. Tome II, page 3291.

Chemische Central Blatt. 1932. Tome II, page 3307.

Deutsche Medizinische Wochenschrift. 9-10-31, N^o 57, page 1739.

Deutsche Medizinische Wochenschrift. Année 1926, N^o 5, page 1709.

W. LIESE. — Centralblatt für Bak. und. Parasit. 1927. T. 105, page 137.

LORTAT-JACOB et BIDAULT. — *Presse Médicale* du 12-1-1927.

L.-E. STEENHUISEN. — *Nederl. Tidskr. Ph. Ch. et T.* 134.

TIFFENEAU. — *Paris Médical*, 2 juin 1930.

PARTIE CLINIQUE ET HYGIÈNE

COURMONT et ROCHAIX. — Précis d'hygiène.

Ch. RICHET et G. HARDY. — L'Alimentation dans les colonies françaises.

P. LASSABLIÈRE. — Aliments et régimes. 1932. — Hygiène de l'enfance. 1912.

Arch. für Schiffs und tropen hyg. 1914. Tome 18, page 809.

Bioch. Zeit. Tome 203. 1928. Page 218.

BEDDER et TISCHER. — Alleg. Med. Zeitung, N^{os} 59 et 60.

BOENHEIM. — Zeitschr. expt. path. therap. 1914. Tome 15, page 579.

S. BOMMER. — Deutsche medizinische Woche. N^o 35, du 28-8-1931.

Bulletin Académie de Médecine. 1933. Tome 109, page 448.

Chemische Centralblatt. 1929. Tome I, page 2555.

Chemische Centralblatt. 1929. Tome II, page 454.

Chemische Centralblatt. 1914. Tome I, page 1685.

Chemische Centralblatt. 1915. Tome I, page 325.

Chemische Centralblatt. 1921. Tome III, page 130.

Chemische Centralblatt. 1924. Tome I, page 572.

Chemische Centralblatt. 1923. Tome III, page 468.

Chemische Centralblatt. 1928. Tome II, page 1789.

Chemische Centralblatt. 1928. Tome I, pages 127 et 2106.

Chemische Centralblatt. 1930. Tome I, page 406.

Chemische Centralblatt. 1931. Tome I, pages 3372 - 212 - 1943.

Chemische Centralblatt. 1931. Tome II, page 487.

Chemische Centralblatt. 1933. Tome II, page 1544.

Chemische Centralblatt. 1934. Tome I, page 730.

Chemische Centralblatt. 1934. Tome II, page 3406.

Comptes rendus Société biologique : Oliviera et Perez, tome 87, page 414.

Deutsche Medizinische Wochenschrift. Carlos HEUSER. 1927. T. 47, page 477.

FOURNEAU. — Annales de l'Institut Pasteur. Tome 44, page 719.

FRON. — Communication Académie Agriculture, 13 juin 1934. - 13 mars 1935. -
16 octobre 1935. - Communication Académie des Sciences, 28 janvier 1935.

GRABBE. — Arch. exper. pathol. und pharmac. 1928. Tome 137, page 96.
Tome 138, page 155.

GAYRAUD (A.). — Thèse de Montpellier, 1935.

GAUCHER. — Bulletin Acad. Méd., 20 janvier 1932.

HEUBNER et SIEGEL. — Klinische Wochensch. 1926. Tome 5, page 1709.

KREBS. — Biochemische Zeitung. 1930. T. 220, pages 289, 296, 300.

J. Am. Med. Assoc. Année 1910, tome 34, page 1801.

- KLAMMAM. — Alleg. med. Zeitung. N° 82.
- LUSK. — Proc. Soc. Expert. Biol. Med. 1919. Tome 16, page 104.
- W. LIESE. — Central Bakt. 1927. tome 105, page 137.
- LISBONNE, DEWEZE, LABRAQUE. — Soc. Sciences méd., Montpellier, 17-1-1930.
- MAC GREGOR. — The Lancet II - 3958.
- MULLER. — Tadj. van med. Indie - 38 - 4.
- Münchener Mediz. Wochenschrift. T. 78, page 956, année 1931.
- MEYER. — Revue de Viticulture. 1932. N° 77, page 117.
- Med. Central. Rubber Stat. T. 18, page 10.831, année 1932.
- Münchener Mediz. Wochenschrift. Hass. 1932. Tome 79, page 142.
1892. Tome 39, page 324.
- Military Surgeon. 1932. Tome 70, page 514.
- OXON, EDIN, HAUKINS. — The Therapist, N° IX.
- PENAFIEL (Antonio). — Therapeut. Beilage med. der Deutsch. Wochenschrift.
N° 5 de l'année 1898.
- Pharmac. Zentral. Halle. Tome 37, pages 40, 166, 175. — Tome 38, page 801,
Tome 41, page 534.
- Pharm. Zeitung. Année 1929, page 926.
- Pharmaz. Central. Halle. Tome 51, page 865, 19 décembre 1929.
- Presse Médicale. 12-1-1927. LORTAT-JACOB et BIDAULT.
- PRIEWE. — Tierarzt. Wochenschrift. 1926. N° 10.
- PRIEWE. — Tierarzt. Rundschau, 1928. N° 52.
- ROST. — Arbeit. Kaiserl. Gesundh. 1899. Tome 15, page 228.
- Wiener med. Wochenschrift. 1933. Tome 82, page 1307.
- The Veterinary Record. N° 452. R. EDWARDS.
- Tierarzt Rundschau. 1929. N° 8. DODERLEIN.
- Zeitung für physiol. Chem. 1899. Tome 28, page 479. — 1900. Tome 30, page 552.
- Zeitung Fleisch und Milchshyg. 1927. Tome 38, pages 26-28.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : Etude chimique sommaire du groupe de la Quinoléine..	3
Quinoléine	3
Dérivés hydroxylés de la Quinoléine	6
Sels d'Orthoxyquinoléine employés en pharmacie	14
CHAPITRE II : Action sur les micro-organismes	18
Action sur les bactéries	18
Action sur les ferments et levures	22
Action sur les champignons pathogènes	23
Action sur les protozoaires	23
CHAPITRE III : Etude de la toxicité chez les mammifères	27
Essai chez les animaux de laboratoire	27
— les grands mammifères	31
— l'homme	32
CHAPITRE IV : Etude physiologique	33
Action sur la respiration	33
— la circulation	35
— l'appareil rénal	35
— la respiration des êtres inférieurs	37
— le terrain	39
— le métabolisme de l'azote	39
— le métabolisme des végétaux	39
CHAPITRE V : Utilisation clinique	41
Utilisation par voie buccale	41
— par voie externe	43
— en dermatologie	45
— en oto-rhino-laryngologie	50
— en ophtalmologie	52
— en stomatologie	53
— en urologie	55
— en gynécologie	56
— obstétrique	59
CHAPITRE VI : Applications à l'hygiène	62
Valeur antiseptique	62
Désinfection	66
Prophylaxie des maladies infectieuses	69
Stérilisation des eaux potables	71
Conservation des denrées alimentaires	72
— des sérums thérapeutiques	73
— des médicaments	74
Hygiène urbaine	75
— rurale	76
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	83



